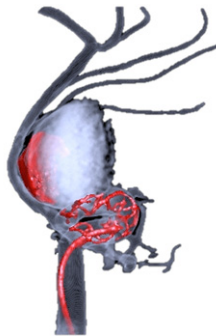




TESIS DOCTORAL

**EFICACIA DE LOS “FLOW DIVERTER” EN EL
TRATAMIENTO DE LOS ANEURISMAS CEREBRALES
COMPLEJOS**



ALEXANDRA BANGUERO GUTIÉRREZ

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA, RADIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA.
PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIAS.
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA.
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA.

SANTIAGO DE COMPOSTELA, 2014





Departamento de Psiquiatría, Radioloxía,
Medicina Física é Saúde Pública
Facultad de Medicina
15705 Santiago de Compostela

José Manuel Pumar Cebreiro, Profesor Titular de Radiología y Medicina Física del Departamento de Psiquiatría, Radiología y Salud Pública de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela y Álvaro Ruibal Morell Catedrático de Radiología y Medicina Física del Departamento de Psiquiatría, Radiología y Salud Pública de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela y como Directores de esta Tesis.

Certifican:

Que el presente trabajo de investigación, titulado: Eficacia de los “Flow diverter” en el tratamiento de aneurismas cerebrales complejos, ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Psiquiatría, Radiología y Salud Pública de la Universidad de Santiago de Compostela, por Dña. Alexandra Banguero Gutiérrez y constituye su Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente escrito en Santiago de Compostela a de 30 de octubre de 2014.

Prof. Dr. José Manuel Pumar Cebreiro

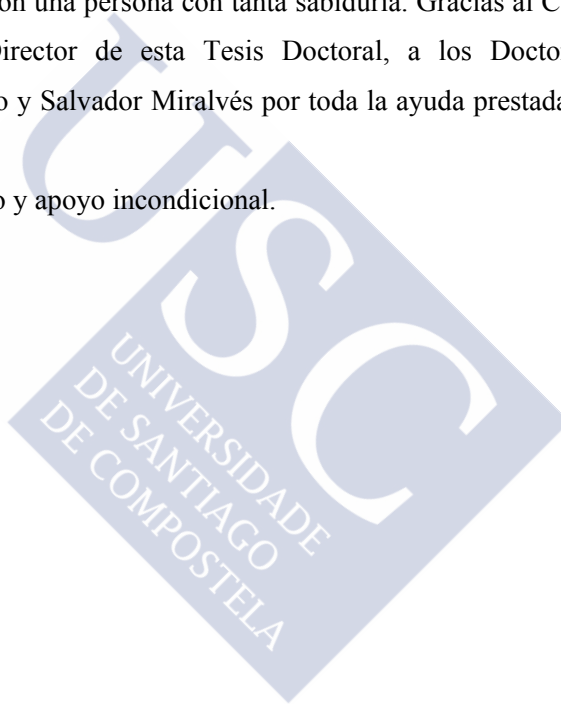
Prof. Dr. Álvaro Ruibal Morell



AGRADECIMIENTOS

Me gustaría comenzar expresando mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. José Manuel Pumar Cebreiro, jefe de la Unidad de Neurorradiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, como uno de los directores de esta tesis doctoral. Por la confianza depositada en mí, la paciencia, el ánimo, la orientación y apoyo a todo momento para lograr los objetivos propuestos. Es un honor para mí haber trabajado con una persona con tanta sabiduría. Gracias al Cat. Dr. Álvaro Ruibal Morell, como Director de esta Tesis Doctoral, a los Doctores Leopoldo Guimaraens, Javier Masso y Salvador Miralvés por toda la ayuda prestada para llevar a cabo este trabajo.

A mi familia por su ánimo y apoyo incondicional.





RESUMEN

El propósito de este estudio consistió en la valoración a un año de seguimiento de la seguridad y eficacia del tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales complejos en pacientes que fueron tratados mediante el uso del sistema Silk+ (diversor de flujo) en la Unidad de Neurorradiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Hospital General de Cataluña, Hospital Universitario Donostia de San Sebastián y Hospital Son Espases de Palma de Mallorca, entre Julio del 2008 y Diciembre de 2013.

Para ello fue necesario la determinación de las indicaciones de los diversores de flujo en el tratamiento de los aneurismas cerebrales, la descripción del uso del sistema Silk +, la determinación de la viabilidad técnica del procedimiento, la descripción de la incidencia y gravedad de los efectos adversos ocurridos y finalmente el análisis de los resultados clínicos y angiográficos.

Los stents diversores de flujo ofrecen una nueva opción terapéutica para los aneurismas complejos con buenos resultados de oclusión aneurismática y baja recurrencia. Sin embargo, las indicaciones precisas para el uso de estos sistemas no están aún protocolizadas y presentan algunas limitaciones que fueron analizadas en este trabajo.

Se realizó una revisión retrospectiva de una serie consecutiva de 157 pacientes que fueron sometidos a tratamiento de 180 aneurismas intracraneales, no rotos agudamente, mediante la implantación de 175 diversores de flujo Silk +. Un 8.33% gigantes, 31% grandes y 60.5% pequeños, ubicados 7.7% en el territorio posterior y 92.2% en el territorio anterior. Los resultados obtenidos demuestran una viabilidad técnica del 96.1% con una tasa de morbilidad aguda/subaguda del 7.6%, un 2.54% de secuelas permanentes y una mortalidad del 3.18%. La oclusión angiográfica completa al año fue de un 78.1%, sin casos de recurrencias.

El presente estudio demuestra que el stent diversor de flujo Silk+ es un tratamiento viable, eficiente y seguro, que aporta una nueva opción de tratamiento para aneurismas complejos, aunque se necesitan aún más estudios a largo plazo para sacar conclusiones definitivas.

PALABRAS CLAVE: Tratamiento endovascular, aneurismas intracraneales, Diversor de flujo, stents.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
2. ANEURISMAS INTRACRANEALES.....	19
2.1 DEFINICIÓN Y PATOGENIA.....	19
2.2 CLASIFICACIÓN.....	22
2.2.1 Aneurismas saculares.....	22
2.2.2 Aneurismas no saculares.....	23
2.2.3 Aneurismas traumáticos e iatrogénicos.....	24
2.2.4 Aneurismas disecantes.....	25
2.2.5. Aneurismas infecciosos.....	26
2.2.6 Aneurismas relacionados con el flujo.....	27
2.2.7 Aneurismas gigantes.....	27
2.2.8 Aneurismas pediátricos.....	29
2.2.9 Aneurismas neoplásicos.....	29
2.2.10 Aneurismas familiares.....	30
2.2.11 Aneurismas y enfermedades hereditarias.....	30
2.3 HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES.....	32
2.3.1 Historia natural.....	32
2.3.2 Presentación clínica de los aneurismas intracraneales.....	33
2.3.2.1 Hemorragia subaracnoidea y riesgo de rotura.....	33
2.3.2.2 Sintomatología de los aneurismas no rotos.....	35
2.3.2.3 Aneurismas no rotos asintomáticos.....	38
2.4 IMAGEN DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES.....	38
2.4.1 Angiografía por sustracción digital y angiografía 3D rotacional.....	38
2.4.2 Tomografía computarizada.....	40
2.4.3 Resonancia magnética Nuclear.....	41
2.5 TRATAMIENTO DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES.....	42
2.5.1 Tratamiento quirúrgico.....	42

2.5.1.1 Resultados angiográficos del tratamiento quirúrgico	44
2.5.1.2 Resultados clínicos del tratamiento quirúrgico	45
2.5.1.2.1 Aneurismas no rotos	45
2.5.1.2.2 Aneurismas rotos	45
2.6 TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE LOS ANEURISMAS	
INTRACRANEALES	47
2.6.1 Desarrollo de las técnicas endovasculares	47
2.6.1.1 Historia	47
2.6.2 Oclusión de la arteria parental	48
2.6.3 Tratamiento con coils	50
2.6.4 Material líquido embólico	52
2.6.5 Técnica de “Remodeling”	54
2.6.6 Técnicas combinadas de tratamiento con coils y stent	55
2.6.6.1 Descripción de técnicas asistidas con stent	57
2.6.7 Tratamiento con stent	59
2.6.7.1 Historia	59
2.6.7.2 Propiedades físicas y funcionales de los stents intracraneales	60
2.6.7.3 Tipos de stent	64
2.6.7.3.1 Stent balón expandibles	64
2.6.7.3.2 Stents autoexpandibles	65
2.6.7.3.3 Stents diversores de flujo “Flow diverters”	67
2.6.7.3.4 Stents interruptores y modificadores de flujo	70
2.6.7.4 Indicaciones y consideraciones clínicas del uso de stents intracraneales	70
2.6.8 Efectividad del “coiling” y el “stenting”	71
2.6.9 Complicaciones del tratamiento endovascular	76
2.6.9.1 Complicaciones tromboembólicas	77
2.6.9.2 Rotura aneurismática iatrogénica	80
2.6.9.3 Otras complicaciones	82
2.6.9.4 Resangrados	83
2.6.10 Tratamiento de aneurismas cerebrales con stent “Flow diverter”	84
2.6.10.1 Introducción	84
2.6.10.2 Proceso de reconstrucción vascular	86
2.6.10.3 Características de los dispositivos “flow diverter”	87
2.6.10.4 Evidencia experimental de los “flow diverters”	90
2.6.10.5 Selección de aneurismas para tratamiento con “Flow diverter”	91
2.6.10.6 Profilaxis contra eventos tromboembólicos	93
2.6.10.7 Resultados clínicos	95
2.6.10.8 Resultados angiográficos	96
2.6.10.9 Complicaciones con el uso de los “flow diverter”	100
2.6.10.10 Estado actual de la práctica	112
2.6.11 Curva de aprendizaje	115

3. OBJETIVOS	117
3.1 Objetivo general:.....	117
3.2 Objetivos específicos:.....	117
3.3 Objetivos primarios	117
3.4 Objetivos secundarios.....	118
4. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	121
4.1 DIAGRAMA DE FLUJO	122
4.2 TAMAÑO MUESTRAL.....	123
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	123
4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	123
4.5 RIESGOS Y BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO	124
5. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS	127
5.1 PACIENTES.....	127
5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ANEURISMAS.....	128
5.3 TRATAMIENTO ENDOVASCULAR	131
5.3.1 Equipo y diagnóstico angiográfico.....	131
5.3.2 Premedicación	131
5.3.3 Anestesia y medicación del procedimiento	132
5.3.4 Métodos y sistemas de embolización	132
5.3.4.1 Pasos del sistema.....	132
5.3.4.1.1 Angiografía 3D.....	133
5.3.4.1.2 Selección de las medidas del stent.....	133
5.3.4.2 Sistema divisor de flujo.....	138
5.3.4.3 Preparación del dispositivo	140
5.3.4.4 Preparación para el despliegue del Stent	142
5.3.4.5 Introducción y navegación del Silk+.....	143
5.3.4.6 Despliegue del Silk+	144
5.3.4.7 Después del procedimiento	147
5.4 GRADO DE OCLUSIÓN.....	149
5.5 COMPLICACIONES, MORBILIDAD Y MORTALIDAD	152
5.6 VIABILIDAD TÉCNICA.....	153

5.7. SEGUIMIENTO	153
5.7.1 Seguimiento angiográfico.....	153
5.7.2 Seguimiento clínico.....	153
5.7.3 Recopilación de datos.....	154
5.7.4 Análisis estadístico	156
6. RESULTADOS	157
6.1 PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS DE LOS ANEURISMAS.....	157
6.2 DESPLIEGUE DEL STENT SILK+.....	160
6.3 COMPLICACIONES AGUDAS	162
6.4 COMPLICACIONES TARDÍAS.....	165
6.5 SEGUIMIENTO ANGIOGRÁFICO	167
6.6 SEGUIMIENTO CLÍNICO.....	170
6.7 CASOS ILUSTRATIVOS.....	171
6.7.1 Caso 1.....	171
6.7.2 Caso 2.....	172
6.7.3 Caso 3.....	172
7. DISCUSIÓN.....	175
7.1 VIABILIDAD TÉCNICA DEL TRATAMIENTO.....	180
7.2 RESULTADOS ANGIOGRÁFICOS.....	183
7.3 COMPLICACIONES.....	187
7.4 MEJORA DE RESULTADOS A LARGO PLAZO	197
7.5 PERSPECTIVA DE FUTURO DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR.....	198
7.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	201
8. CONCLUSIONES	203
BIBLIOGRAFÍA	205
ABREVIATURAS	267

1. INTRODUCCIÓN

La primera descripción de un aneurisma intracraneal fue hecha por Morgagni¹ en 1761 en su publicación “De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis” donde hacía referencia sobre un paciente con aneurismas bilaterales no rotos de la arteria comunicante posterior. El primer caso reportado de ictus por una hemorragia subaracnoidea debida a rotura de un aneurisma intracraneal fue descrito por Blackall² en 1813.

La prevalencia de los aneurismas cerebrales en la población general varía del 1 al 5% según la literatura [193, 483,487], la frecuencia de sangrado o rotura de éstos depende de su tamaño y la localización principalmente, pero los datos sugieren que la mayoría no se rompen. Connolly y cols. afirman que un 50 al 80% de todos los aneurismas no se rompen en la vida de una persona, por eso la mayoría de aneurismas intracraneales de origen no traumático suelen ser descubiertos de forma incidental, en pacientes sometidos a pruebas de imagen para valorar otras patologías que pueden tener un origen intracraneal o posterior a una hemorragia subaracnoidea espontánea. De aquí la importancia de definir aquellos aneurismas que se consideran de riesgo y requieren intervención para ofrecer la mejor opción terapéutica desde un punto de vista multidisciplinario, y en conjunto con el paciente, tomar la decisión más conveniente para procurar evitar las graves consecuencias de una posible rotura aneurismática.

Se estima que un 5 a 15% de los casos de ictus hemorrágico se relacionan con roturas aneurismáticas y que la manifestación más frecuente es la hemorragia subaracnoidea, con una tasa de mortalidad a los 30 días hasta del 45% con un porcentaje de muertes antes de alcanzar atención médica del 10% y un 30% de los sobrevivientes tendrán una discapacidad moderada-severa [39].

Las alternativas disponibles de tratamiento de los aneurismas intracerebrales en general son, el manejo quirúrgico, la vía endovascular o la actitud conservadora, cada una de ellas con indicaciones, contraindicaciones y riesgos cada vez más definidos según

¹ Giovanni Barttista Morgagni, 1682-1771, Anatomista Italiano de Padua.

² John Blackall 1771-1860. Médico Inglés. Hospital de Deven y Exeter.

estudios con grandes series de pacientes. Los importantes cambios en el tiempo dados por los avances médicos y tecnológicos han ampliado el espectro de opciones de tratamiento [201].

La introducción de la angiografía en 1927 por Egas Moniz ³, permitió el diagnóstico in vivo por primera vez de un aneurisma intracerebral [305] y abrió el campo para el desarrollo de tratamientos en el área neurovascular.

Los primeros intentos de tratar los aneurismas intracraneales surgen a finales de 1800, cuando en 1885 Horseley [490] encontró incidentalmente un aneurisma de la arteria carótida interna cuando realizaba una intervención quirúrgica en un paciente con un tumor de fosa craneal media y decide su ligadura con la técnica de cierre Hunteriano (“Hunterian closure”)[110], técnica inicialmente popularizada por Hunter en arterias periféricas. Posteriormente Dott en el año 1933 [109], publicó la primera intervención quirúrgica de un aneurisma cerebral mediante exposición directa y aplicación de un fragmento de músculo en la pared para prevenir su resangrado. Cinco años más tarde Dandy [93] ya encaminado hacia las técnicas actuales, describió el éxito quirúrgico del tratamiento de un aneurisma mediante el clipaje del cuello combinado con electrocoagulación. A partir de esa fecha el tratamiento de los aneurismas cerebrales fue quirúrgico, hasta cuatro décadas más tarde que surgen como otra alternativa, las técnicas endovasculares.

A finales de la década de 1970 un neurocirujano ruso, que fué pionero de las técnicas neurovasculares, llamado Serbinenko [449], describió el uso de balones largables de látex para ocluir la arteria carótida en aneurismas no quirúrgicos. Más tarde fueron utilizados balones, micro-catéteres y guías con distintos resultados, sin embargo, el tratamiento endovascular comenzó a ser una opción considerable para la cirugía a partir de la introducción de los coils largables de Guglielmi (“Guglielmi Detachable Coil - GDC”) a principios de la década de los 90 [157, 158, 160], ésta nueva técnica revolucionó el tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales debido a que varios estudios retrospectivos mostraban que parecía más seguro tratar los aneurismas con coils que con clipaje quirúrgico, al menos durante el período agudo [303]. Posteriormente con las dificultades encontradas con la experiencia se desarrollan

³ Antonio Caetano de Abreu Freire, 1874-1955, Neurologo Portugués quien fué el primero en describir la angiografía cerebral.

alternativas como las técnicas asistidas con balones y stents, que de inicio fueron realizadas con materiales de uso en cardiología.

El primer caso de uso de stents para tratar un aneurisma cerebral fue reportado por Higashida y cols. en 1997 [174], quienes usaron un stent expandible con balón de uso cardíaco en combinación con los coils largables de Guglielmi, para tratar un aneurisma fusiforme de la unión vertebrobasilar. Posteriormente distintos grupos continuaron desarrollado distintas estrategias combinando balones, coils y stents con distintos resultados. El primer stent diseñado específicamente para uso intracraneal con aprobación por la FDA (Food and Drug Administration) en Norte América, fué el Neuroform (Boston Scientific Corporation Natick, USA) en el año 2002. En Europa el primer stent fué el Leo (Balt, Montmorency, France) en el año 2003 y luego el Enterprise (Cordis Neurovascular I, Miami Lakes, USA) aprobado por la FDA en 2007. Desde entonces la industria ha comercializado varios dispositivos nuevos y otros que incluyen mejoras en los ya existentes.

Los stent “Flow diverters” (FD, diversores de flujo) han sido de los últimos avances tecnológicos en esta materia, introduciendo el concepto de diversión de flujo, que se basa en la implantación de un stent capaz producir la reconstrucción endoluminal del vaso parental y del cuello aneurismático, mediante la modificación del flujo sanguíneo en el interior del saco aneurismático, produciendo una estasis del flujo que conduce a una respuesta inflamatoria con una trombosis gradual y subsecuente endotelización del cuello aneurismático debido a una proliferación neointimal para la cual el dispositivo actúa como una plataforma para la reconstrucción vascular. La ventaja teórica de los “Flow diverter” es ésta reconstrucción de la arteria parental y la exclusión definitiva del saco aneurismático, independiente de la morfología o la amplitud del cuello.

Los dispositivos diversores de flujo más ampliamente utilizados son el Silk (Balt Montmorency, France) y el Pipeline (Chestnut Medical Technologies Incorporation, Menlo Park, CA, USA), aunque han surgido nuevos dispositivos de éste tipo como el Surpass (Stryker Neurovascular, Fremont, CA), el p64 Flow Modulation Device (Phenox GmbH, Bochum, Germany) y el FRED Flow Redirection Endoluminal Device (MicroVention, Tustin, California, USA). Recientemente otros dispositivos con tecnología similar a los anteriores con distinta morfología, que son el Web (Aneurysm

Embolization System -Woven Endo-Bridge -Sequent Medical, Aliso Viejo, California) que es un dispositivo ovoideo que se dispone en el saco aneurismático e induce una interrupción del flujo con la subsecuente trombosis y el LUNA Aneurysm Embolization System (Covidien Vascular Therapies, Irvine, California) que es un dispositivo autoexpandible ovoideo que funciona como interruptor de flujo intrasacular al mismo tiempo que de plataforma para la neoendotelización a través del cuello aneurismático.

En la última década el manejo endovascular de los aneurismas intracraneales ha ido emergiendo como primera elección terapéutica, los avances continúan en evolución y se ha pasado de un uso infrecuente de los stents cerebrales a llegar al punto de considerarlos como monoterapia con potencial curativo. Aunque la utilización de “coils” (espirales de platino) para ocluir el saco aneurismático representan la modalidad de tratamiento de elección para la mayoría de aneurismas rotos y no rotos, con porcentajes de mejor supervivencia y menores complicaciones que las de los pacientes tratados con técnicas quirúrgicas, las limitaciones de este tratamiento se evidencian a lo largo del tiempo y de la experiencia acumulada. Varias series publicadas reportan recanalización del saco de aneurismas de cuello ancho, grandes y gigantes como un problema importante, por sus altas tasas de recanalización (hasta > 50%) en el seguimiento a mediano y largo plazo [58, 62, 292, 349].

Varias tecnologías y técnicas complementarias se han utilizado para mejorar los resultados clínicos y angiográficos del “coiling”, incluyendo el tratamiento con coils asistido por balón o por stent, así como coils bioactivos. A pesar de estos avances, éste tipo de aneurismas (grandes, gigantes, de cuello ancho y fusiformes) presentan un alto porcentaje de recurrencia y por ende de retratamiento, con todos los riesgos que esto conlleva, por lo cual la técnica de diversión de flujo ofrece una herramienta importante para el tratamiento de éste tipo de aneurismas.

La unidad de Neurorradiología Intervencionista del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela ha sido pionera en el desarrollo de la técnica de diversión de flujo con el dispositivo Silk FD, siendo el primer centro en España donde se implantó un dispositivo de éste tipo en el año de 2008 y nuestro objetivo es realizar un estudio retrospectivo que nos permita confirmar nuestros resultados iniciales en cuanto a efectividad del tratamiento, porcentaje de oclusión, morbilidad y mortalidad en el tratamiento de aneurismas complejos no rotos, sumado a la experiencia de otros tres grandes centros en

el país (Hospital General de Cataluña, Hospital Universitario Donostia de San Sebastián y Hospital Son Espases de Palma de Mallorca), con un similar volumen de casos tratados con éste dispositivo y así poder comparar nuestra experiencia con otros estudios realizados.





2. ANEURISMAS INTRACRANEALES

2.1 DEFINICIÓN Y PATOGENIA

La palabra aneurisma deriva de la palabra griega “aneurysma”, que esta compuesta por “ana” que significa a través y “eurys” que significa amplio, se define como una dilatación persistente y localizada de la pared vascular con profundas alteraciones estructurales [435].

En 1997 Schievnick [409] dió una definición para los aneurismas cerebrales tratando de explicar su patogenia, y los definió como lesiones adquiridas que se localizan más frecuentemente en las bifurcaciones de las grandes arterias



Figura 1 Aneurisma en arteria carótida interna

cerebrales que cursan por el espacio subaracnoideo en la base del cerebro. Describió que las arterias intracraneales normalmente tienen una túnica media delgada (respecto a las arterias periféricas) y no existe la lámina elástica externa, los aneurismas por lo tanto, tienen una túnica media muy fina o ausente y una lámina elástica interna puede estar severamente fragmentada [409].

Los aneurismas intracraneales tradicionalmente han sido clasificados basándose en distintos criterios, según su morfología, tamaño, localización, o etiología. Morfológicamente, los aneurismas pueden ser divididos en saculares y no saculares. Los aneurismas saculares afectan una parte de la circunferencia de la arteria, presentando un cuello de unión que puede tener distinta amplitud (Fig 1). Los aneurismas no saculares afectan a toda la circunferencia arterial y no tienen cuello.

Hay varias escalas convencionales utilizadas para clasificar el tamaño de los aneurismas intracraneales de acuerdo al máximo diámetro del saco, la más usada es una clasificación que los ubica en tres grupos [48]:

1. Pequeños (menores de 10 mm)
2. Grandes (> 10 hasta < 25 mm)
3. Gigantes (>25 mm).

Etiológicamente, la mayoría de los aneurismas son idiopáticos y se cree que son el resultado de una combinación de factores estructurales, hemodinámicos, ambientales (Tabaco, Hipertensión Arterial, etc.), asociados a el pleomorfismo genético de cada individuo [39, 453, 500]. No obstante, algunas veces se pueden identificar etiologías específicas como son en el caso de los aneurismas clasificados como disecantes, infecciosos (micóticos), traumáticos, relacionados con el flujo, iatrogénicos (radiación, traumáticos o infecciosos), neoplásicos, asociados con desórdenes sistémicos (enfermedades del tejido conectivo, vasculitis/vasculopatías y alteraciones hereditarias como la enfermedad autosómica del riñón poliquístico) y los relacionados con el abuso de drogas [29].

Recientemente, se han desarrollado nuevas teorías para explicar su fisiopatología, con causas biológicas y hemodinámicas [295], lumbinales o extralumbinales [224], que culminan con la formación de un aneurisma en la pared de los vasos intracraneales.

El cerebro recibe el 20% de el volúmen sanguíneo por los 4 troncos vasculares cervicales (arterias Carótidas y Vertebrales), además la compleja anatomía de las curvas y bifurcaciones a nivel del Polígono de Willis, las variaciones normales que se dan por el ritmo cardíaco (sístole y diástole), los estados de ejercicio / reposo y las enfermedades vasculares crónicas, hacen que el estudio de la hemodinámica cerebral sea un tema muy complejo de abordar experimentalmente.

A las fuerzas mecánicas que tiene que soportar la vasculatura cerebral, o sea la fuerza tangencial aplicada sobre la pared vascular se le llama “estrés de cizallamiento de la pared”, la cual influye sobre el endotelio y tiene un rol muy importante en la patogenia vascular, ya que actualmente es considerado prerequisite para la iniciación en la formación de aneurismas. Por otro lado la implicación de este estrés en la pared vascular, en el crecimiento y rotura aneurismática no esta muy claro, y hay distintas opiniones al respecto, pero se ha afirmado que un prolongado estrés de cizallamiento en la pared arterial podría finalmente generar la fragmentación de la lámina elástica y

producir el aneurisma [289, 421]. Swietaszczyk y cols. [440] demostraron que alteraciones en el flujo sanguíneo arterial cerebral y la hipertensión arterial aumentan el estrés hemodinámico en las paredes vasculares [498].

Las arterias cerebrales son más susceptibles de formar aneurismas debido a su estructura, ya que tienen unas características particulares. Las paredes de las arterias intradurales a diferencia de las arterias extracraneales solo tienen tres capas: adventicia, media e íntima. La capa adventicia que es la porción más externa del vaso (compuesta por tejido conectivo, vasos nutricios o vasa vasorum y nervios autonómicos) al entrar al espacio subaracnoideo ésta compuesta por células leptomenígeas, asimismo, los vasos

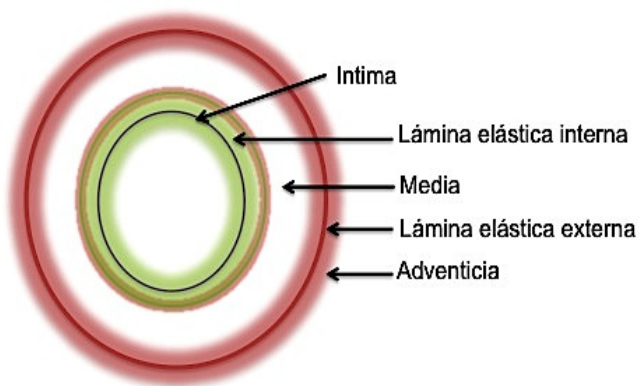


Figura 2 Capas en arterias extracraneales

intracerebrales al atravesar la duramadre no poseen una lámina elástica externa como los vasos periféricos y tienen una túnica media o muscular (compuesta de músculo liso y tejido elástico) adelgazada y con zonas irregulares en las bifurcaciones [393, 434]. La lámina elástica interna en estos vasos pasa a tener un papel muy importante y cualquier alteración podría producir la formación aneurismática [496] (Fig.2).

La teoría biológica de la formación y rotura aneurismática expone, que a nivel histológico en la pared vascular se presenta una actividad inflamatoria con hiperplasia, activación de la cadena del complemento, apoptosis y secreción de matriz de metaloproteinasas con remodelación celular e hiperplasia miointimal, que produce la migración de células de músculo liso, lo cual está implicado en la rotura. La hiperlipidemia también puede estar implicada en el proceso inflamatorio cuando existen calcificaciones arterioscleróticas de placas en las paredes vasculares.

Según Krings y cols. [224] lo expuesto anteriormente solo sería una parte del problema, porque solo respondería a las causas de la patología a nivel de la luz vascular (intraluminal), opinando que la formación de aneurismas se debe especialmente al

desequilibrio entre los “mecanismos ofensivos y defensivos” de la reparación de la pared vascular, con una respuesta individual de cada huésped a los mismos factores. Las causas que están por fuera de la luz vascular (extraluminales) explicarían las enfermedades estructurales de la pared, como es el caso de las disecciones arteriales, aneurismas parcialmente trombosados y gigantes, en donde estaría implicada la vasa vasorum de la capa adventicia con potencial angiogénico y la vía de la 5- Lipooxigenasa que es una enzima clave en el proceso inflamatorio y en la producción de leucotrienos que son expresados en los leucocitos, macrófagos y células mastoideas. El leucotrieno LTD 4 se une con las células endoteliales de la vasa vasorum y hace que se aumente la extravasación de leucocitos, esta inflamación de la capa adventicia hace que se debilite la capa media y libere factores proinflamatorios que la invaden y producen una dilatación con la formación aneurismática subsecuente [224].

También se ha encontrado que la expresión de algunos genes se aumenta con la inflamación de la pared vascular y es más alta en los aneurismas no rotos, lo que podría significar que la inflamación tiene un efecto protector en éstos pacientes. Se han identificado asociaciones genéticas con un receptor, que tiene un alelo próximo al receptor de la endotelina tipo Ia llamado EDNRA, que puede promover la progresión del ciclo celular y la proliferación con un posible rol en el riesgo de rotura aneurismática [499].

2.2 CLASIFICACIÓN

2.2.1 Aneurismas saculares

Este tipo de aneurismas son dilataciones globulares de los vasos (“Berry like”), constituidas por un cuello, un cuerpo y un fondo, pueden presentar dos o más lóbulos. Los aneurismas saculares son los más frecuentes, y pueden afectar de manera silente del 2 al 4% de la población, constituyen cerca del 90% de los aneurismas cerebrales (Fig.3). Los aneurismas que han sangrado recientemente presentan característicamente un pequeño lóbulo, llamado

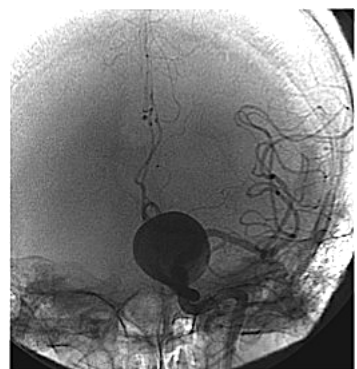


Figura 3 Aneurisma sacular

“saco secundario o hijo” (Fig.4) que corresponde al punto de rotura [439]. Característicamente se ubican en la región anterior del polígono de Willis (solo un 10% en la región posterior), predominantemente en las bifurcaciones y en el origen de las ramas arteriales. Autores como Fox 1983 [138] reportan porcentajes de localización aneurismática en la circulación anterior (86%) y en la posterior (14%), y específicamente un 25% en el origen de la arteria comunicante anterior,

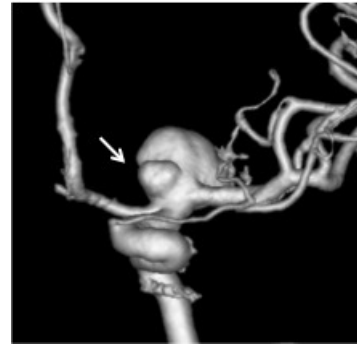


Figura 4 Saco secundario

19% en la arteria comunicante posterior, el 13% en la arteria cerebral media, el 7% en la bifurcación de la arteria carótida interna y el 7% en la arteria basilar. Los aneurismas carótido-cavernosos constituyen aproximadamente el 3% de los aneurismas cerebrales en su revisión.

2.2.2 Aneurismas no saculares

Los aneurismas no saculares tienen una forma y etiología variable, la pared de la arteria parental puede haber estado sometida a distensiones. La pérdida de elasticidad mural de la pared arterial conlleva a una dilatación ectásica [8]. La progresión de dilatación ectásica a aneurisma no sacular es presumiblemente iniciada por degeneración de la pared y exacerbación del flujo pulsátil. El flujo sanguíneo se enlentece en el interior del aneurisma pudiendo originar trombosis intra-aneurismática, y en algunos casos hemorragia intimal, dando lugar frecuentemente a tromboembolismos periféricos (Fig.5).

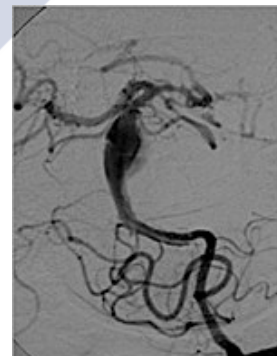


Fig. 5 Aneurisma fusiforme

El desarrollo de éstas lesiones dependerá de su etiología, pero probablemente compartirán algunos mecanismos y manifestaciones clínicas (derivadas del efecto masa o eventos tromboembólicos).

Generalmente se encuentran en segmentos largos de arterias intracraneales grandes, antes que en bifurcaciones o pequeños vasos distales [494]. Se encuentran dentro del

rango de éste tipo lesiones, las disecciones agudas o crónicas hasta enfermedades del tejido conectivo como Ehlers–Danlos, Marfan o Neurofibromatosis tipo 1.

De acuerdo con su apariencia radiológica, los aneurismas no saculares pueden ser clasificados en fusiformes (los más frecuentes son los disecantes), dólico-ectásicos, y transicionales [135].

2.2.3 Aneurismas traumáticos e iatrogénicos

Los aneurismas traumáticos representan el 0.2%-1.0% de los aneurismas intracraneales y son generalmente falsos aneurismas, donde se localiza un coágulo y se organiza formando un saco fibroso.

A nivel intracraneal el sitio más frecuente de los aneurismas traumáticos es en los segmentos cercanos a estructuras óseas rígidas o estructuras de la duramadre, como segmentos distales de la arteria cerebral anterior, arteria cerebral media o arteria cerebelosa posteroinferior por su proximidad con eminencias óseas o la arteria pericallosa por su proximidad con la hoz intercebral [81, 181]. La manifestación clínica más frecuente de éstos últimos es la hemorragia subaracnoidea y rara vez hay déficit neurológico.

Generalmente los falsos aneurismas se relacionan con un sangrado intracraneal diferido de aproximadamente 21 días después del evento agudo, y en este caso la mortalidad puede ascender hasta el 50%.

Los aneurismas iatrogénicos están relacionados con el acceso en los procedimientos quirúrgicos, las lesiones carótido cavernosas se asocian con abordajes transesfenoidales, por ejemplo, las de el tronco basilar distal con ventriculostomía del tercer ventrículo y la presentación clínica puede ser una hemorragia aguda o subaguda en el lecho quirúrgico o en la vía de acceso y menos frecuentemente una embolización distal de un trombo con isquemias residuales [478].

De acuerdo con la revisión realizada por Fox [138], el 75% de los casos ocurren después de un traumatismo craneoencefálico cerrado, el 14% después de un trauma penetrante, y un 11% después de craneotomía y/o cirugía transesfenoidal o de senos paranasales [138].

Hay otro tipo de aneurismas iatrogénicos que son casos más raros, y son los inducidos por radiación, hay algunos reportes de casos en pacientes jóvenes tras radioterapia por germinomas o meduloblastomas [16, 29].

2.2.4 Aneurismas disecantes



La disección es la causa más frecuente de aneurismas fusiformes intracraneales, el mecanismo de lesión inicial es una rotura súbita del endotelio, la intima y la lámina elástica interna con paso del flujo circulatorio hacia la capa media [224]. Las disecciones intradurales son raras, y su etiología permanece incierta, aunque puede estar relacionada con la edad y desordenes vasculares [161, 356].

Fig. 6 TC Aneurisma disecante

El diagnóstico generalmente se hace por la apariencia angiográfica del doble lumen, una irregularidad focal de la luz vascular, un estrechamiento pre-aneurismático y una dilatación fusiforme [224]. En Resonancia Magnética se pueden ver un trombo intramural, irregularidad de la pared vascular y un “flap” de la pared vascular.



Fig. 7 ASD Aneurisma disecante

La presentación clínica depende del tipo de compromiso de la pared vascular y de los procesos de remodelación y reparación, las manifestaciones se dividen en dos grupos, hemorrágicas o isquémicas. La hemorragia intracraneal ocurre si el daño de la pared alcanza la capa adventicia y los síntomas isquémicos se dan por hipoperfusión debido a una oclusión arterial o por un embolismo distal de un coágulo que se ha liberado del segmento disecado. La mayoría de estas lesiones independientemente de su presentación tienden a la regresión espontánea si no es necesario un tratamiento específico. Dependiendo de

cómo se desarrolle el proceso de curación, ésta puede terminar en un gran aneurisma por un extenso defecto de la pared vascular, un aneurisma con un gran trombo en el segmento roto o aneurismas en los que la media está totalmente separada de la adventicia (Fig.6-7).

Las disecciones idiopáticas se pueden ver con alguna frecuencia en enfermedades del tejido conectivo o enfermedades genéticas (Síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de Marfan, Neurofibromatosis tipo 1, displasia fibromuscular, pseudoxantoma elasticum, las más frecuentes) en las cuales hay un aumento de la fragilidad vascular que predispone a disecciones con el mínimo traumatismo.

2.2.5. Aneurismas infecciosos

Los aneurismas infecciosos, llamados “micóticos” pueden ser producidos por hongos o bacterias y producen alteraciones intrínsecas en la pared vascular por implantes patológicos, que producen infiltración intraluminal, sea de enfermedades sistémicas o por invasión directa en el caso de infecciones contiguas (sinusitis, meningitis e infecciones de base de cráneo), secundariamente hay una reacción inflamatoria con actividad proteolítica y enzimática que causa lesiones en la estructura pared vascular. Es una causa rara de aneurismas y puede ser subestimada su incidencia, generalmente se hace el diagnóstico después de una hemorragia intracraneal en el contexto de una infección aguda o crónica, lo que tiene un mal pronóstico, con porcentajes de mortalidad de el 60 al 90%. La localización más frecuente es en las partes distales de las ramas periféricas del polígono de Willis [29].

Los patógenos más implicados son las bacterias como Streptococcus Viridians, Staphilococcus y Enterococcus, seguido de hongos del tipo aspergillus o cándida sp.

Los aneurismas bacterianos son más frecuentes que los producidos por hongos y se encuentran más a menudo en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH o SIDA), pacientes con historia de abuso de drogas o con endocarditis infecciosa [29].

2.2.6 Aneurismas relacionados con el flujo

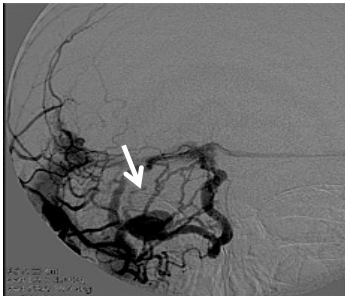


Figura 8 Aneurisma venoso relacionado con el flujo

En el desarrollo de los aneurismas relacionados con el flujo tiene un papel muy importante el estrés hemodinámico de la pared. Estas lesiones se manifiestan por el cambio del flujo y su repercusión hemodinámica sobre la pared vascular, causado por condiciones patológicas con alto flujo cerebral, como son las malformaciones arteriovenosas, variantes anatómicas, u oclusión de la arteria carótida interna

[238, 378, 400, 412].

Estos aneurismas pueden resolverse espontáneamente después del tratamiento de su patología subyacente con la normalización del estrés hemodinámico o en algunos casos, romperse y causar hemorragia [378] (Fig.8).

2.2.7 Aneurismas gigantes

Se define como aneurisma gigante aquel cuyo máximo diámetro es mayor de 25 mm, pueden ser saculares o no y representan aproximadamente el 5% de todos los aneurismas intracraneales (Fig.9).



Figura 9 Aneurisma gigante

La historia natural de este tipo de aneurismas tiene una alta morbilidad con un riesgo de hemorragia anual del 25% y una mortalidad del 60% después de los 2 años [67]. Los síntomas van de acuerdo a la localización y el tamaño, que pueden ser compresivos debidos al efecto masa, rotura con hemorragia intracerebral, o tromboembolismo. En el 60% de los casos están asociados con trombosis parcial y menos

frecuentemente con trombosis completa [17]. Un aneurisma gigante completamente trombosado podría recanalizarse espontáneamente [242]. Aunque su etiología no está clara, ha sido propuesta una interesante hipótesis concerniente a la trombosis parcial de los mismos [224], en la que la formación de estas lesiones puede explicarse por un proceso inflamatorio extraluminal promovido por una enzima llamada 5-lipo-oxigenasa,

que genera diferentes formas de leucotrienos, mediadores potenciales de la inflamación. La inflamación adventicial debilita la media, degradando la matriz extracelular, la lámina elástica interna, y finalmente, la integridad del lumen del vaso, ésto a su vez produce una dilatación del vaso y posterior formación aneurismática. Esta cascada biológica resulta en sangrado recurrente de la vasa vasorum y en el crecimiento aneurismático no solo debido a factores intraluminales (cambios hemodinámicos, debilidad del vaso que produce crecimiento centrífugo del aneurisma) sino a superposición de nuevas capas de trombo en la periferia. Un aneurisma intracraneal gigante puede por lo tanto ser considerado como una enfermedad proliferativa de la pared del vaso inducida por una actividad extravascular [224].

La morfología de las lesiones más complejas puede ser indistinguible de otras condiciones patológicas como disecciones crónicas u otros aneurismas fusiformes pero ésta diferenciación patofisiológica es importante para el manejo. El sacrificio del vaso parental, previo test de oclusión o un by-pass quirúrgico cuando se ha requerido, han sido los tratamientos más frecuentes por muchos años, se han propuesto otros tratamientos como clipaje, “coiling” o técnicas de “coiling” asistidas por stent pero los resultados no son estables y puede tener una alta morbilidad. Con la introducción reciente de los stent diversores de flujo se ha probado que es una opción terapéutica válida para éstas lesiones complejas, brindando altas tasas de oclusión al año (80 al 100%) y con una morbilidad aceptable del 4 al 8%. Sin embargo éste tipo de aneurismas por su complejidad son los que más se asocian a una complicación importante en el tratamiento con diversores de flujo que es la rotura aneurismática espontánea postprocedimiento, la cual se produce entre horas y semanas después del despliegue del dispositivo y se debe posiblemente a cambios en el flujo intra-aneurismático inducidos por el stent o por una actividad inflamatoria dada por la formación parcial o inestable de un trombo dentro del saco aneurismático [53, 70, 230]. Los casos que se manifiestan por efecto masa pueden mejorar con el tratamiento o presentar empeoramiento transitorio de los síntomas, el cual generalmente mejora con el tiempo y la terapia farmacológica con corticoides. Sin embargo, el manejo con los diversores de flujo continúa siendo la mejor opción terapéutica endovascular para estas lesiones [295].

2.2.8 Aneurismas pediátricos

Los aneurismas intracraneales en niños son raros, son aproximadamente el 1-2 % de todos los casos de aneurismas intracraneales [186]. Hay varios hechos específicos de los aneurismas pediátricos que difieren de los aneurismas en la población adulta. Hay una frecuencia más alta en la población pediátrica de aneurismas fusiformes, de la circulación posterior y de etiología infecciosa [7, 239], además de un mayor número de aneurismas grandes y gigantes [432].

La localización reportada ha sido, la bifurcación carotídea (26%), parte distal de la arteria comunicante anterior (ACoA) un 19%, bifurcación de la arteria cerebral media un 17% y circulación posterior un 17%. Otra diferencia es que predominan en el sexo masculino, mientras que en los adultos son más frecuentes en mujeres [186]. El 16% de los aneurismas pediátricos están asociados con variaciones vasculares cerebrales o anomalías [7]. También se relacionan con más frecuencia con disección arterial y el 5-10% con traumatismo craneal [225].

Se ha encontrado hasta en un tercio de los niños, alguna comorbilidad asociada con aneurismas intracraneales (deficiencia de fibras reticulares, mutaciones genéticas relacionadas con la matriz extracelular, enfermedades del tejido conectivo) [395]. Hay otras condiciones médicas de diagnóstico generalmente en la niñez como son, la enfermedad del riñón poliquístico, esclerosis tuberosa, anemia de células falciformes, telangiectasia hemorrágica hereditaria, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber y déficit de alfa 1 antitripsina que se asocian con aneurismas cerebrales [459].

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son en un 17% déficit neurológico y/o epilepsia, mientras que un 8% se encuentran en el estudio de cefalea y en un 7 al 35% como un hallazgo incidental [432].

En el tratamiento de los aneurismas intracraneales pediátricos, también se ha seguido la tendencia de aumentar el número de pacientes tratados con técnicas endovasculares en las últimas décadas, con buenos resultados y bajas tasas de complicaciones [446].

2.2.9 Aneurismas neoplásicos

Lo más frecuente es que sean lesiones metastásicas asociadas, probablemente debido a que se embolicen células tumorales que causan daño en la pared vascular, oclusión

vascular, hemorragia o formación aneurismática. Las células neoplásicas infiltran y destruyen la lámina muscular y la lámina elástica interna. Puede existir una proliferación neoplásica de la pared vascular, lo cual es raro.

La típica morfología es de múltiples pequeños aneurismas fusiformes localizados distalmente, los cuales pueden manifestarse con hemorragias [411].

Los más frecuentes tumores primarios relacionados son, el mixoma cardíaco, carcinoma broncogénico y coriocarcinoma [144, 398].

2.2.10 Aneurismas familiares

Se definen como los aneurismas que afectan a familiares en los dos primeros grados de consanguinidad y que les da un alto factor de riesgo de desarrollar aneurismas intracraneales [390].

La prevalencia de los aneurismas intracraneales familiares esta aproximadamente entre el 6.7% y el 23.4% de todos los aneurismas detectados [220, 327]. El riesgo de rotura aneurismática es 4 veces más frecuente en familiares de primer grado de pacientes con hemorragia subaracnoidea, que en la población general y se da en pacientes más jóvenes [406]. Se ubican con frecuencia en la arteria cerebral media y pueden ser múltiples [41]. La existencia de aneurismas intracraneales familiares sugiere un factor genético en su desarrollo, pero los patrones hereditarios indican una heterogeneidad [387]. En un estudio de 346 familias con al menos dos miembros con diagnóstico verificado de aneurismas familiares intracraneales, se encontraron patrones hereditarios variados, autosómicos recesivos en el 57.2%, autosómicos dominantes en el 36.4%, y autosómicos dominantes con penetración incompleta en el 5.5% [486]. Incluso cuando el screening por imagen es negativo, existe un alto riesgo de la formación de aneurismas en 5 años. El screening de rutina esta discutido en estos pacientes.

2.2.11 Aneurismas y enfermedades hereditarias

Una pequeño porcentaje de los aneurismas cerebrales están relacionados con enfermedades hereditarias tales como la enfermedad poliquística renal autosómica

dominante, el síndrome de Ehler-Danlos (tipo IV), déficit de alfa 1 antitripsina, síndrome de Marfan, Neurofibromatosis tipo 1 y Pseudoxantoma elástico [410].

En la enfermedad poliquística renal hay una alteración genética en las proteínas del músculo liso vascular, es considerada como un poderoso factor de riesgo para la formación de aneurismas intracraneales (prevalencia en un rango de 4 a 40%) con una incidencia de hemorragia subaracnoidea cinco veces más alta que la población general [408], por lo que está indicada la realización de screening en éstos casos, sobre todo en los que tienen historia familiar de aneurismas intracraneales [383].

En el síndrome de Ehler-Danlos (tipo IV) hay una disminución o ausencia del colágeno tipo III, se asocia complicaciones vasculares como fistulas carótido-cavernosas espontáneas, rotura de aneurismas intracraneales, hemorragias intracerebrales espontáneas y disecciones carotídeas, pero cualquier tipo de intervención (angiografía convencional, tratamiento endovascular, cirugía) en estos pacientes es de alto riesgo por la friabilidad de la vasculatura [328].

El déficit de alfa 1 antitripsina es caracterizado por el daño en el tejido elástico, se relaciona con trastornos vasculares como aneurismas arteriales, disecciones espontáneas y displasia fibromuscular [407].

En la Neurofibromatosis tipo 1 hay mutaciones en el gen de la neurofibrina, que participa en el desarrollo de varios tejidos conectivos, las manifestaciones vasculares son, estenosis, aneurismas, formación de fistulas y rotura de arterias de grande y mediano tamaño. No se ha demostrado una firme evidencia del riesgo aumentado de desarrollar aneurismas intracraneales en esta patología [410].

El síndrome de Marfan se caracteriza por una mutación en el gen de la Fibrilina 1 que es un importante componente estructural de la matriz extracelular, las manifestaciones vasculares incluyen, insuficiencia de las válvulas aórtica y mitral, disección y rotura aórtica, pero la evidencia clínica demuestra que no está tan asociado como se creía con los aneurismas intracraneales [86].

El pseudoxantoma elástico es una alteración del tejido conectivo que afecta principalmente la piel, como manifestación vascular lo que se ha reportado con más frecuencia es enfermedad estenótica-oclusiva de las arterias carótidas y vertebrales. La

asociación con aneurismas intracraneales en ésta enfermedad también está discutida [311].

2.3 HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES

2.3.1 Historia natural

Conocer la historia natural de los aneurismas intracraneales es muy importante, porque con frecuencia nos enfrentamos a tener que aconsejar pacientes con hallazgos incidentales de éstos en una prueba de imagen.

Un factor importante, es el riesgo de rotura que tiene un aneurisma incidental en un paciente actualmente asintomático o con síntomas leves. Al identificar los factores estudiados que pueden aumentar el riesgo de rotura en la población general, puedo determinar como voy a abordar individualmente el manejo de ésta patología.

La prevalencia de los aneurismas intracraneales entre la población general ha sido calculada inicialmente por el número de aneurismas descubiertos en autopsias y más recientemente con los datos obtenidos en las pruebas de imagen. De acuerdo a los estudios realizados con autopsias, la prevalencia de los aneurismas no rotos varía de 0.8% al 8.1% [44]. Las series más largas incluyeron datos de 87.772 autopsias, y la prevalencia de los aneurismas cerebrales fue del 1.6% [199]. Bannerman y cols. [19] revisaron 51360 autopsias encontrando un 1.43% de aneurismas cerebrales, de los cuales el 0.34 % eran rotos y el 1.09% no rotos. En otro gran estudio forense, las localizaciones encontradas fueron las siguientes: 24-41% en la arteria carótida interna, 30-39% en la arteria cerebral anterior, 20-33% en la arteria cerebral media, 4-12% en las arterias vertebrobasilares [479]. En un meta-análisis realizado por Rinkel y cols. en 1998 [382] con 3907 pacientes, encontraron una prevalencia de aneurismas del 2.3% de la población sin factores de riesgo y un riesgo global anual de rotura del 1.9%. El riesgo fué mayor en mujeres (2.6%) que en hombres (1.3%), en pacientes mayores de 60 años (5.7%), en la circulación posterior (4.4%) y en aneurismas mayores de 10 mm (4%). Juvela y cols. [203], estudiaron un total de 142 pacientes en un largo periodo de tiempo (18.1 años), encontrando una tasa anual de riesgo de rotura en aneurismas incidentales

del 1% y en pacientes con aneurismas sintomáticos del 2.6%, siendo mayor el riesgo en aneurismas mayores de 10 mm (2.8%).

Según los resultados de éstas grandes series, podríamos concluir que en general los aneurismas cerebrales se presentan en un 2-3% de la población, pero el riesgo de cada individuo de desarrollar un aneurisma cerebral en cualquier momento de su vida, puede ser más alto de acuerdo a factores individuales como son el género, edad, localización y tamaño aneurismático, genética y estilos de vida.

2.3.2 Presentación clínica de los aneurismas intracraneales

2.3.2.1 Hemorragia subaracnoidea y riesgo de rotura



Figura 10. TC demuestra una hemorragia subaracnoidea

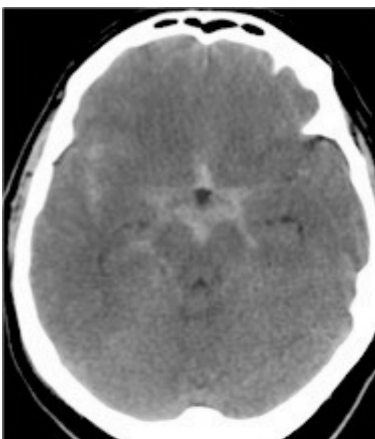


Fig.11 HSA perimesencefálica

La presentación clínica típica de la hemorragia subaracnoidea (HSA) es una cefalea súbita y severa, que puede estar asociada con pérdida de conciencia, náuseas, vómito, rigidez de nuca, o déficits neurológicos locales [285]. La hemorragia subaracnoidea está considerada como una urgencia médica con alto índice de mortalidad, siendo su incidencia global de 10.5 por 100.000 personas/año [463].

Históricamente, la HSA era diagnosticada por punción lumbar, pero la tomografía axial computarizada (TAC) ha pasado a ser la primera herramienta en su diagnóstico desde su introducción en la década de los 70 (Fig.10). La causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea es la traumática (85%), pero la mayoría de hemorragias subaracnoideas no traumáticas son de origen aneurismático (80%), las otras causas como las disecciones intracraneales, malformaciones arteriovenosas y otras malformaciones vasculares, fístulas arteriovenosas derales, desórdenes sanguíneos,

abuso de sustancias, entre otros, justifican menos del 5% de las hemorragias subaracnoideas primarias [382].

La hemorragia subaracnoidea perimesencefálica suele ser no aneurismática (fig. 11), constituyendo el 15% de los casos [169]. Sin embargo el 16.6% de los aneurismas rotos del territorio vertebrobasilar presentan en la TAC una hemorragia subaracnoidea típicamente perimesencefálica [6], indicando la necesidad de realizar angiografía diagnóstica para todos los casos. La etiología de la hemorragia subaracnoidea perimesencefálica no aneurismática permanece desconocida, pudiendo ser el resultado de la rotura de pequeñas arterias perforantes, micro-malformaciones arteriovenosas o ser de origen venoso [389, 462].

El estudio ACROS (Incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Reserch on Subarachnoid hemorrhage Study) [119], realizado en Australia y Nueva Zelanda en el año 2000, reporta cifras de incidencia de hemorragia subaracnoidea aneurismática del 8.1 por 100.000 habitantes y otro estudio realizado en Japón muestra cifras de 32 por 100.000 personas/año lo que nos indica que la etnia también tiene un papel como factor de riesgo [190].

El promedio de la prevalencia de los aneurismas en la población general es de el 5% (5.000 personas con aneurismas por 100.000 personas) y la incidencia de hemorragia subaracnoidea aneurismática es en promedio 10/100.000 personas, o sea 0.002% por año. Lo que las cifras indican es que el riesgo de rotura de los aneurismas es bajo [48].

Se realizó un gran estudio observacional involucrando centros de Estados Unidos de Norte América, Canadá y Europa con 4060 pacientes con aneurismas no rotos en 53 centros, llamado ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators) [191,483], el cual es un estudio de referencia actual, aunque algunos autores han hecho algunas críticas metodológicas. Se han publicado dos reportes, uno en 1998 en "The New England Journal of medicine" [191] y el segundo en 2003 en "The lancet" [483], la primera publicación contiene datos prospectivos y retrospectivos, generó una tasa de riesgo anual de rotura para aneurismas pequeños (< 10 mm) de circulación anterior del 0.05%, siendo ésta un poco más alta en pacientes con historia de hemorragia subaracnoidea previa (0.5%), y en aneurismas mayores de 10 mm. (1%).

Factores de riesgo independiente encontrados a parte del tamaño, es la localización, siendo éste más alto en territorio posterior (riesgo relativo en el ápex de la arteria basilar de 13.8% y para vertebrobasilares o arteria cerebral posterior del 13.6%).

El segundo reporte del estudio ISUIA que fué prospectivo, con algún cambio en cuanto a la división de los grupos de los tamaños aneurismáticos (< 7 mm, 7-12 mm, 13-24 mm y > de 24 mm) y aportando datos sobre resultados del tratamiento (quirúrgico vs endovascular). Encontraron un porcentaje de morbimortalidad a los 30 días algo más alto en el grupo del tratamiento quirúrgico que en los del grupo de tratamiento endovascular (sin historia de HSA 13.7% vs 7.1% y con historia previa de HSA 11% vs 7.1%), con similares resultados para la morbimortalidad a un año. Se confirman los resultados de mayores tasas anuales de rotura para aneurismas grandes y gigantes localizados en territorio posterior obtenidos en el primer reporte.

Wermer y cols. [481] han calculado las tasas anuales de riesgo de rotura aneurismática por localización, siendo del 1.8% para la arteria comunicante anterior, del 1.3% para la arteria carótida interna (incluyendo la arteria comunicante posterior), 1% para la arteria carótida interna (sin incluir la arteria comunicante posterior), 2.2% para la arteria comunicante posterior, 1.2% para la arteria cerebral media, 0.1% para la arteria carótida interna en el segmento cavernoso y del 3.3% en el territorio posterior (arteria vertebral, basilar y cerebral posterior). Los datos coinciden con los encontrados en el estudio ISUIA que reportó un mayor riesgo de rotura en los aneurismas de fosa posterior, teniendo una mayor frecuencia en la arteria basilar. También se encontró un mayor riesgo en pacientes con aneurismas múltiples, sin dejar de un lado factores asociados que influyen en el riesgo como son, el género, comorbilidades (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes y obesidad) y estilos de vida (alcohol, tabaco, sedentarismo).

2.3.2.2 *Sintomatología de los aneurismas no rotos*

Dependiendo de su tamaño y localización, los aneurismas no rotos pueden ser asintomáticos o pueden causar síntomas vagos e inespecíficos tales como cefalea o mareo, hasta otras manifestaciones más específicas como disfunción de pares craneales, alteraciones sensitivo-motoras, convulsiones, isquemia o infarto cerebral [71].

Los síntomas clínicos más frecuentes son cefalea (36%), eventos cerebrovasculares isquémicos (17.6%) y déficit de pares craneales (15.4%) [191].

En éstos pacientes la presentación de síntomas relacionados con isquemia cerebral o eventos isquémicos transitorios se atribuyen a émbolos que salen de los aneurismas en un 3-6%, más que a otras causas de tromboembolismo, y los pacientes que fueron tratados tienen una baja recurrencia de eventos cerebrovasculares [363]. Los eventos no parecen estar directamente relacionados con la localización del aneurisma [214]. La formación de trombo intra-aneurismático típicamente está asociada con aneurismas grandes y gigantes, pero ocasionalmente también se pueden presentar en aneurismas pequeños [482]. Un trombo intramural inestable puede migrar y causar síntomas tromboembólicos en el territorio adyacente al aneurisma, lo que incrementa el riesgo en el tratamiento de este tipo de aneurismas [482].

Raps y cols. [368] encontraron que más del 80% de los aneurismas en pacientes sintomáticos tenían un tamaño mínimo de 11 mm de diámetro mayor, pero solamente el 32% de los aneurismas alcanzaban este tamaño en pacientes asintomáticos.

Los aneurismas pueden ejercer efecto masa sobre las estructuras nerviosas y vasculares vecinas, y por lo tanto, producir déficits neurológicos progresivos [21].

La parálisis aislada de nervios oculomotores se ha asociado clásicamente a aneurismas de circulación posterior y representa la segunda causa más frecuente no traumática en adultos, después de la microangiopatía diabética [219].

Los aneurismas de la arteria comunicante posterior (ACoP) pueden comprimir el nervio oculomotor (III par) con una presentación clínica de ptosis palpebral ipsilateral, midriasis, y parálisis de los músculos extra-oculares [219, 473]. La explicación anatómica de éstos síntomas es que después de dejar la cisterna interpeduncular, el III par se dirige hacia delante y lateral, entre la arteria cerebral posterior y sobre la arteria cerebelosa superior para ir al lado de la ACoP, a este nivel las fibras pupilares parasimpáticas del nervio se encuentran localizadas dorsal y periféricamente, lo que por efecto compresivo puede producir los síntomas.

Los aneurismas del segmento cavernoso de la arteria carótida interna pueden causar oftalmoplejías asociadas a compresión del nervio motor ocular externo o abducens (VI par), troclear o patético (IV par) [256] o “trigger trigeminal” (Ramas del trigémino V1, V2) [385], lo que es responsable del 61% de las parálisis, dolor retrobulbar en un 23%,

y dolor trigeminal en el 10% de los casos [149]. Estos aneurismas, por compresión del drenaje venoso también podrían producir exoftalmos [98]. Los aneurismas de la arteria oftálmica pueden causar escotoma central o hemianopsia nasal por compresión del nervio óptico (II par) [98].

Los aneurismas grandes de la arteria cerebral media pueden causar hemiparesia contralateral, y/o convulsiones. Los aneurismas grandes de la arteria comunicante



Figura 12 Compresión del tronco cerebral por aneurisma vertebrobasilar

anterior pueden presentarse como una disfunción hipotálamo-hipofisaria [385], defectos del campo visual [9], y paresias. Los aneurismas basilares se pueden presentar con síntomas compresivos del tronco, tales como parálisis de pares bajos (IX, X, XII) o tetraparesia, o bien obstruir el conducto de Silvio produciendo hidrocefalia [116]. Los aneurismas de la unión de la arteria vertebral con la basilar o del origen de la pica, pueden producir parálisis de pares bajos (IX, X, XII) o síndrome de Wallenberg's [401] (Fig. 12).

Cuando los aneurismas sintomáticos son embolizados, en algunos casos, el tamaño del aneurisma disminuye considerablemente, pero en otros permanece estable. Los síntomas mejoran en la mayoría, pero en unos pocos casos podrían sufrir un empeoramiento transitorio de los síntomas por edema cerebral perianeurismático que tiende a revertir. La mejoría en los síntomas puede estar relacionada con la disminución del efecto pulsátil del flujo en el saco aneurismático más que con el tamaño del aneurisma según algunos autores [386].

Un súbito desarrollo de una parálisis de un par craneal en un paciente con un aneurisma cerebral, puede producirse por el aumento del efecto masa y/o por irritación física del nervio debido a un rápido crecimiento, ensanchamiento de la pared o una súbita formación de un saco secundario en el aneurisma, éste fenómeno puede indicar una inminente rotura [71].

2.3.2.3 Aneurismas no rotos asintomáticos

Los aneurismas asintomáticos frecuentemente son descubiertos en pacientes con hemorragia subaracnoidea y múltiples aneurismas [44]. El desarrollo de las técnicas de imagen y el aumento de su disponibilidad (Tomografía computarizada, Resonancia magnética nuclear) ha incrementado el número de aneurismas no rotos detectados en fase asintomática [483]. La prevalencia promedio de aneurismas en la población general es del 5%, la incidencia de hemorragia subaracnoidea en promedio es 0.002% por año [48], lo que indica que el riesgo es bajo y crea controversia sobre las indicaciones del tratamiento de los aneurismas asintomáticos.

La toma de la decisión de tratar éstos pacientes debe ser basada en una valoración individual, teniendo en cuenta factores como la expectativa de vida, factores de riesgo de sangrado y el riesgo estimado asociado al tratamiento mismo.

2.4 IMAGEN DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES

2.4.1 Angiografía por substracción digital y angiografía 3D rotacional



Figura 13 Angiografía por substracción digital

La angiografía por substracción digital (ASD) sigue siendo el patrón de referencia (“gold standard”) en el diagnóstico de la patología vascular cerebral cuando se compara con las otras modalidades diagnósticas [463] (Fig 13).

Esta técnica ha tenido una gran evolución, en la primera mitad de el siglo 20, la imagen fluoroscópica era de poca calidad y no fué hasta la introducción de el intensificador de imagen y los sistemas de televisión en los años 50, cuando empezó a mejorar la calidad de la imagen y se inició con la realización de abordajes intravasculares con un algún grado de seguridad. La digitalización de la angiografía cerebral no se logró hasta finales de los 70. Paralelamente se dió un desarrollo de los

materiales de uso endovascular y de los medios de contraste. Por la misma época, se dió un gran paso en la Neurorradiología Intervencionista con la introducción del “roadmapping” (hoja de ruta) por angiografía digital en tiempo real para cateterizaciones complejas [281].

Aunque las técnicas no invasivas son las realizadas inicialmente en el episodio agudo (Tomografía Computarizada -TC o Resonancia Magnética nuclear -RMN) y son diagnósticas en muchas ocasiones, la angiografía por sustracción digital (ASD) o angiografía convencional se continúa realizando de una manera inmediata o diferida según el caso, con fines diagnósticos y/o terapéuticos.

Las ventajas que ofrece ésta técnica son que sus imágenes tienen alta resolución y contraste, al ser dinámicas se puede valorar la vasculatura cerebral en todas las fases (arterial, capilar y venosa, parenquimatosa) y en distintas proyecciones. Obtener imágenes en 3D rotacional permite al operador manipular la imagen en cualquier ángulo de visión (detalles sobre ubicación, medidas, morfología del cuello y saco aneurismático, ramas perforantes, etc.) para obtener posiciones de trabajo óptimas para el manejo por la vía endovascular o como guía para el tratamiento quirúrgico, si es el caso [2] (Fig. 14).



Figura 14. ASD 3D arteria basilar

Las desventajas son, el uso de radiación ionizante, ser una técnica ligeramente más costosa [404] e invasiva, con un promedio de complicaciones neurológicas que varía entre un 0.34% [97] a un 1.3% [485], pero éstas complicaciones son cada vez más infrecuentes, ésto debido tal vez a que se han desarrollado medios de contraste cada vez más seguros y a el importante avance tecnológico en los sistemas de catéteres, guías hidrofílicas y dispositivos.

También la mejoría en la imagen digital, hacen que aumente la eficacia diagnóstica reduciendo sus complicaciones. En un estudio prospectivo reciente [485] con una serie de 2899 procedimientos angiográficos, las complicaciones neurológicas fueron de 1.3% (0.7% transitorias, 0.2% reversibles, y 0.5% permanentes). El riesgo de complicaciones fué más alto en pacientes con edades superiores a 55 años, en pacientes con enfermedad vascular, y cuando el tiempo de escopia fue superior a 10 minutos [24].

Sin embargo, el seguimiento del tratamiento de los aneurismas se puede realizar con técnicas de imagen no invasivas (TC ó RMN), que permiten valorar adecuadamente la permeabilidad vascular y oclusión aneurismática [474, 475].

2.4.2 Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) aparece a los inicios de los años 70 y fué un gran avance, ya que posibilitaba la visualización del contenido del cráneo con sus diferentes estructuras. Cada vez ha ido avanzando la calidad de las imágenes por el desarrollo de la tecnología multicorte y helicoidal, además de la introducción nuevas tecnologías de post-procesado.

Es la prueba de imagen más usada al inicio de los síntomas agudos de los eventos cerebrovasculares. Lo que queremos encontrar o excluir con esta prueba es la presencia de sangrado a nivel intracraneal para lo cual tiene una alta sensibilidad, identificar signos tempranos de eventos isquémicos y excluir procesos neoplásicos, inflamatorios u otros que puedan simular un ictus clínicamente. Se ha encontrado que actualmente ésta técnica es capaz de excluir la hemorragia subaracnoidea en un 99% [291]. La implementación de tecnología multidetector en los nuevos TC permite un gran detalle anatómico, y a menudo, sencillas reconstrucciones con proyecciones de máxima intensidad (MIP) pueden ser muy útiles en un primer abordaje diagnóstico (Fig. 15). La angiografía por tomografía computarizada (ATC) es realizada después de una inyección intravenosa de medio de

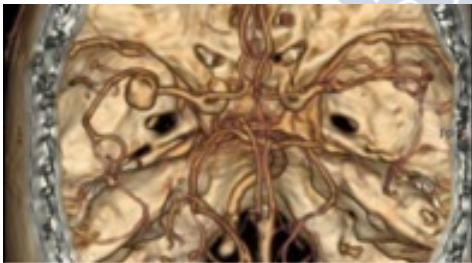


Figura 15 Reconstrucciones TC

de contraste yodado. La potencial ventaja de la ATC es que es menos invasiva que la ASD y se puede realizar al mismo tiempo que la hemorragia subaracnoidea es detectada.

Wintermark y cols. [488] encontraron en ésta técnica una sensibilidad de el 94.8% si se hace en un TC multicorte y además agregan que la prueba es suficiente para excluir aneurismas en pacientes con hemorragia subaracnoidea con patrones perimesencefálicos en el 96.4% de los casos. Sin embargo, esta técnica ha demostrado una limitada sensibilidad para aneurismas menores de 3 mm (25%-64%) comparada con la de los

aneurismas de más de 3 mm (92%-100%), puede llevar a errores en la interpretación si el aneurisma está localizado próximo al hueso o solapado a estructuras vasculares, como es el caso de los segmentos paraclinoideo o cavernoso de la arteria carótida interna, o en la bifurcación de la arteria cerebral media. En el seguimiento de los pacientes tratados con dispositivos metálicos implantados (coils, stents, etc.) también se producen artefactos que pueden disminuir la nitidez en la visibilidad del vaso y las estructuras cerebrales adyacentes.

La técnica de TC perfusión es usada en el diagnóstico del ictus agudo, en el caso de pacientes con aneurismas puede ser útil en el seguimiento para el estudio del vasoespaso, que puede ocurrir dentro de las dos primeras semanas de la hemorragia subaracnoidea y puede ser tan severo que llegue a causar isquemia, con una gran morbimortalidad [281, 296].

2.4.3 Resonancia magnética Nuclear

La imagen por resonancia magnética nuclear (RMN) tiene un papel muy importante en el seguimiento posterior al tratamiento de los aneurismas cerebrales. Las ventajas de la técnica son, que no emite radiación ionizante, no es invasiva, realiza imágenes en tres dimensiones del cerebro, hay una mejor visualización de trombos intra-aneurismáticos y del parénquima cerebral adyacente y tiene la posibilidad de realizar estudios funcionales. Secuencias como la difusión (DWI) es de gran utilidad para tipificar lesiones y tiene alta sensibilidad en la isquemia aguda, también hay secuencias

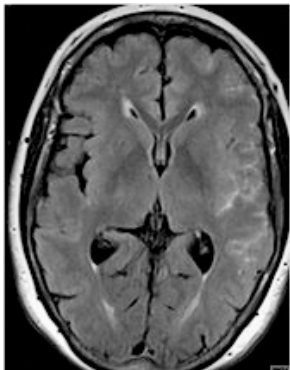


Figura 16 HSA hemisférica izquierda en secuencia FLAIR

altamente sensibles para los productos de la degradación de la hemoglobina, útil en las hemorragias (Secuencia T2*). La secuencia FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) puede ser útil en la detección de hemorragia subaracnoidea con buena sensibilidad, pero es menos específica que la TC (Fig. 16).

La angiografía por resonancia magnética (ARM) es un método que facilita una rápida evaluación de los aneurismas intracraneales, las imágenes son generalmente adquiridas a nivel del polígono de Willis, realizando una RM con

contraste en 3D o con la secuencia 3D TOF “time-of-flight” que proporciona una buena resolución espacial y un campo de visión que cubre todas las arterias principales intradurales, aunque no reemplaza a la angiografía convencional en la detección de pequeños aneurismas y de aquellos localizados próximos a la base del cráneo. Pierot y cols. [347] encontraron, que la ARM con contraste puede ser la mejor técnica para seguir los aneurismas residuales tras el tratamiento con coils, la secuencia TOF es mejor para ver los coils en sí mismos. Los aneurismas tratados con stent son bien visualizados con ARM o con angiografía tomografía computarizada.

En las series de Okara y cols. [330], la sensibilidad de la secuencia 3D TOF (Fig. 17) en

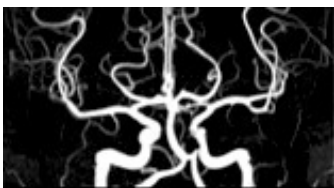


Figura 17 Reconstrucción frontal de secuencia TOF

detectar aneurismas cerebrales varió desde un 60% a un 79%, dependiendo fundamentalmente del post-procesado de la imagen y de la experiencia del radiólogo. La sensibilidad de la secuencia 3D TOF en relación con la angiografía convencional para la detección de aneurismas está entre un 71% y un 97% [330, 492].

Como desventajas tenemos, que la realización de la prueba dura más tiempo que una tomografía computarizada, esta contraindicada para pacientes con cierto tipo de dispositivos (pacientes que requieren monitorización constante, marcapasos, desfibriladores implantables y algunos clips quirúrgicos de aneurismas, aunque los dispositivos más recientes son compatibles con RMN). También se pueden producir artefactos por el movimiento o por dispositivos metálicos que aunque sean compatibles afectan la definición de la imagen [281, 296].

2.5 TRATAMIENTO DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES

2.5.1 Tratamiento quirúrgico

A finales de 1800, con la ligadura de un vaso principal proximal con la técnica de cierre Hunteriano (“Hunterian closure”) [110], popularizada por Hunter inicialmente en arterias periféricas [353], se da inicio a los primeros intentos de tratamiento de los aneurismas cerebrales. En 1885, Horseley encontró incidentalmente un aneurisma de la arteria carótida interna operando un paciente con un tumor de fosa media, lo que manejó

ligando exitosamente la arteria la carótida interna [490]. En 1911, Cushing [92] produce el primer clip vascular hecho de plata, para tratar vasos inaccesibles para sutura en las cirugías de tumores, clip que posteriormente fué modificado por McKenzie y fué usado luego por Dandy en 1938 [93]. En el año 1931, el neurocirujano Dott operó el primer aneurisma intracerebral mediante el recubrimiento con músculo del saco aneurismático [109]. En 1938, Walter Dandy clipó por primera vez el cuello de un aneurisma [93], lo que proporcionó un gran avance en el tratamiento quirúrgico de los aneurismas

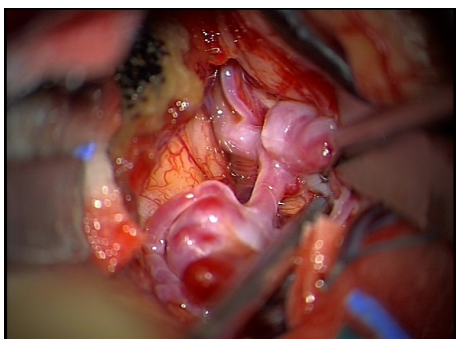


Figura 18 Foto intra-operatoria de aneurismas de la arteria cerebral media

cerebrales, posicionándose por varios años desde este momento (Fig. 18).

El clipado microquirúrgico de los aneurismas fué introducido por Yasargil en la década de 1970 [493], constituyéndose a partir de esa fecha en el tratamiento quirúrgico de elección en los aneurismas cerebrales. Sin embargo, el desarrollo de las técnicas endovasculares y su popularización con grandes estudios clínicos

como el ISUIA [191, 483] y el ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) [303], ha provocado que tengan que surgir cambios reactivos en el tratamiento quirúrgico de los aneurismas, además con resultados que sean competitivos con respecto a las técnicas endovasculares.

La microcirugía tiene la ventaja que es menos invasiva que la cirugía convencional, lo cual trae menores riesgos y a su vez es eficaz para tratar aneurismas complejos que son desfavorables para tratamiento endovascular [96]. Existen otras técnicas quirúrgicas alternativas con indicaciones específicas para el manejo de aneurismas cerebrales, que incluyen la oclusión de vasos con o sin by-pass extracraneal-intracraneal, “trapping”, o escisión de los aneurismas [111].

Actualmente la microcirugía continúa siendo una técnica de elección para el tratamiento de aneurismas intracraneales, si la cirugía tiene éxito se logra la exclusión total del aneurisma de la circulación cerebral y la recurrencia es infrecuente. El control debe realizarse con angiografía convencional para verificar que ha quedado excluido el saco aneurismático y que se conserva una adecuada permeabilidad vascular.

El objetivo final del tratamiento de un aneurisma intracraneal es prevenir la rotura o el resangrado, en el caso de aneurismas rotos la indicación de la intervención está más clara, en los aneurismas no rotos el tratamiento estará indicado en aquellos casos en que sea necesario resolver o disminuir los síntomas [497].

La mejor técnica para tratar ésta patología es aquella con la que se le pueda ofrecer el mejor resultado al paciente, y éste depende de factores individuales de cada caso y de la experiencia del equipo tratante que lo afronta.

2.5.1.1 Resultados angiográficos del tratamiento quirúrgico

Si la angiografía convencional demuestra que no hay restos aneurismáticos posteriores al clipaje quirúrgico, el paciente se considera curado, sin embargo pueden producirse nuevos aneurismas con el tiempo, lo cual es poco frecuente (1.4%) [457]. El cierre aneurismático completo es crucial para prevenir su rotura [110, 169]. Con el estudio ISAT [303], se reafirmó la durabilidad del tratamiento con clipaje quirúrgico.

Según la literatura, la frecuencia de aneurismas residuales posterior a clipaje quirúrgico es del 3.8-8% [118, 247]. La rotura o re-rotura después del clipaje generalmente ocurre cuando ha quedado un aneurisma residual posterior a la cirugía. En series quirúrgicas, con 715 pacientes con un promedio de seguimiento a 6 años, el riesgo de resangrado de un aneurisma residual fué de 3.7% y el riesgo de resangrado en todos los pacientes fué de 0.14% [126].

En un reciente estudio realizado por Kivisaari y cols. [221] con una serie consecutiva de 808 pacientes con clipaje aneurismático (493 rotos, 315 no rotos) sometidos a angiografía postcirugía, se observó un 88% de los aneurismas completamente ocluidos, un 9% presentaban cuello residual, y un 3% evidenciaban saco residual. En el 61% de los casos, el cierre incompleto fue inesperado. Los resultados con porcentajes más bajos de oclusión correspondían a aneurismas de la circulación posterior y aneurismas grandes o gigantes. En esta serie la oclusión del vaso principal ocurrió en el 5% de los procedimientos.

En el estudio internacional en los pacientes con hemorragia subaracnoidea (ISAT) [303], controles angiográficos realizados a los 6 meses a los pacientes tratados quirúrgicamente, se obtuvo un 82% de oclusiones completas, un 12% con cuello residual y un 6% estaban incompletamente ocluidos [303].

En cuanto a la recurrencia de aneurismas después del tratamiento quirúrgico, en una serie de 220 casos de pacientes operados en los cuales el control angiográfico postoperatorio indicaba obliteración completa, tres pacientes (1.4%) tuvieron hemorragia subaracnoidea atribuible a recurrencia del aneurisma y en otros dos pacientes se encontró en la angiografía que tenían recurrencia aneurismática sin rotura con un seguimiento promedio de 9.9 años [457].

2.5.1.2 Resultados clínicos del tratamiento quirúrgico

2.5.1.2.1 Aneurismas no rotos

Los estudios de un único centro, de tratamiento quirúrgico en aneurismas no rotos generalmente reportan mejores resultados que los estudios multicéntricos o comunitarios [497]. Los grandes estudios aleatorizados multicéntricos como el ISUIA [191, 483] y el ISAT [303], proporcionan datos relevantes en el tratamiento de aneurismas rotos y no rotos.

El estudio ISUIA reporta una tasa de morbimortalidad global a los 30 días con cirugía en aneurismas no rotos del 13.2% y una mortalidad del 1.5%, la tasa de morbimortalidad a un año fue del 12.2% y la mortalidad del 2.3% [483].

Una revisión de 61 estudios que involucró 2461 pacientes que tenían cirugía electiva de un aneurisma, encontró una tasa de morbilidad permanente del 10.9% y de mortalidad del 2.6% [365]. En otro análisis con cirugía en pacientes con aneurismas no rotos en California de 1990 a 1998 ocurrió un evento adverso (definido como una muerte hospitalaria o alta con una enfermera en casa o rehabilitación) en un 25% de los casos y la muerte se dió en un 3.5% de los casos [201].

Los factores de riesgo para tener complicaciones postquirúrgicas para aneurismas no rotos fueron, edad mayor de 50 años, tamaño del aneurisma mayor de 12 mm, localización en circulación posterior y anatomía compleja [214, 329, 483].

2.5.1.2.2 Aneurismas rotos

Las complicaciones post-tratamiento en aneurismas rotos se confunden en ocasiones con los múltiples problemas que se derivan de la hemorragia subaracnoidea. Estudios basados en poblaciones encontraron una mortalidad a los 30 días del 13.4% y una

mortalidad a un año entre el 13.3% y el 17.9% [40, 391]. El ISAT [303] encontró una tasa de mortalidad o dependencia a un año de el 30.9%.

En un estudio multicéntrico prospectivo realizado en Suecia, sobre 355 aneurismas rotos operados, se observó un 30% de complicaciones del procedimiento, un 6.2% de morbilidad, y un 1.7% de mortalidad [140], un 18% de los aneurismas se rompieron durante el procedimiento, con edema cerebral importante en un 8.5% y oclusión arterial en un 3.4%.

En un estudio reciente de seguimiento clínico a largo plazo realizado por Wermer y cols. [480], con total de 752 pacientes (promedio de seguimiento de 8 años) sometidos a clipaje de aneurismas intracraneales rotos, se detectó HSA recurrente en 18 pacientes (2.4%) con resultado fatal en 10 de ellos. La incidencia anual de HSA recurrente en esta cohorte fué calculada en un 286 por 100.000, que es 22 veces más alta que la incidencia en la población base (13 por 100.000). La incidencia acumulativa de HSA en los primeros diez años después de la primera HSA fue del 3.5%. En el análisis de imágenes en ATC y en angiografía convencional, fueron evidenciados 19 aneurismas en 18 pacientes con resangrado. Cuatro de los aneurismas fueron clasificados como posible recrecimiento de aneurismas clipados, cuatro de aneurismas adicionales, cuatro como aneurismas de *novo* y los 7 restantes como posibles aneurismas de *novo* [480].

En un estudio cooperativo internacional prospectivo sobre el tiempo en que se realizó la cirugía de los aneurismas (TAS) posterior al sangrado, en un total de 3521 pacientes con HSA (2922 de los pacientes sometidos a cirugía), los factores de peor pronóstico para una pobre evolución clínica fueron, los de un alto grado de la escala de Hunt & Hess [187] en el momento del ingreso, un alto grado de la escala de Fisher [133] en la TC, un gran tamaño del aneurisma, la edad avanzada, y altas cifras de presión sanguínea [210, 211]. Otro estudio encontró también resultados pobres cuando el clipaje quirúrgico se da entre los días 7 al 10 posteriores a la HSA [326], probablemente secundario al pico de la incidencia del vasoespasmó en éstos pacientes. Según la recomendación, lo ideal con éste grupo de pacientes si no son susceptibles de tratamiento endovascular, es esperar hasta al menos el día 11 para realizar la cirugía [281].

2.6 TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES

El tratamiento endovascular para la oclusión de aneurismas intracraneales puede ser dividido en los que conservan la arteria parental, como son embolización con coils, técnicas asistidas de embolización con balón o con stent, agentes líquido embólicos y tratamiento con solo stent, y los que se ocluye la arteria parental (oclusión proximal de la arteria o flujo reverso).

2.6.1 Desarrollo de las técnicas endovasculares

2.6.1.1 Historia

Intentos por producir la trombosis de aneurismas introduciendo cuerpos extraños, produciendo una lesión eléctrica o térmica, se conocen desde la primera mitad del siglo diecinueve. Velpeu en 1831 y Phillips en 1832 describieron métodos para producir trombosis arterial insertando una aguja en el lumen aneurismático y retirándola después de la formación de un trombo [137]. En 1941 Werner y cols. reportaron la trombosis electro-térmica exitosa de un aneurisma cerebral roto por un abordaje transorbitario [137]. Gallagher en 1963, propuso otra técnica para inducir trombosis en aneurismas cerebrales por medio de la liberación a alta velocidad de pelos de perro o caballo dentro del aneurisma con un arma neumática (“pilojection”) [137], sin embargo este método no tuvo mucha aceptación. Posteriormente, tras mejoras en los dispositivos endovasculares con técnicas con balón y la cateterización arterial, se abrió el campo de la navegación endovascular. La primera embolización con balón exitosa fué realizada por Serbinenko en 1973 [414], donde se inició el camino para el tratamiento moderno de los aneurismas cerebrales. Después, tras muchos inconvenientes con el uso de balones de látex (desinflamamiento, rotura aneurismática, protrusión hacia el vaso parental, embolización distal, resangrados) [172, 307, 388], se empezaron a buscar nuevos materiales para la oclusión aneurismática.

En 1991, el neurocirujano Guido Guglielmi, publicó su experiencia preliminar con coils de platino liberables electrolíticamente (Guglielmi Detachable Coils, GDC), abriendo una nueva era en manejo de los aneurismas cerebrales [157, 158, 160], ésta técnica de

tratamiento con coils (“coiling”) es actualmente el “gold standard” del tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales y sigue progresando con el desarrollo de nuevos diseños de coils [137].

Aunque la oclusión del vaso parental continúa siendo una opción para el tratamiento de aneurismas grandes, gigantes y fusiformes, ésta técnica ha dejado como opción cuando no es posible realizar otro tratamiento que conserve el vaso principal [137].

Actualmente, con la experiencia acumulada y el desarrollo de nuevos dispositivos cada vez más apropiados para la navegación neuroendovascular, se han ampliado mucho las indicaciones del manejo de aneurismas cerebrales por ésta vía, la cual se ha convertido en una importante alternativa para el tratamiento quirúrgico [301].

2.6.2 Oclusión de la arteria parental

En el año 1805, Cooper [87] describió la realización de la ligadura de la arteria carótida y en 1832 Matas [283] el sacrificio de una arteria vertebral. Los posibles efectos deletéreos de la ligadura de la arteria carótida se conocen desde la antigua Grecia, le llamaban a éstos “karos” que significa estar atontado o sumergido en un sueño profundo. La aprehensión para la realización de éste tipo de procedimientos tuvo un cambio cuando Serbinenko [414] inventó los catéteres-balón, a inicios de los 70, porque se abre la puerta para la realización de los test angiográficos de oclusión con balón (Fig. 19).

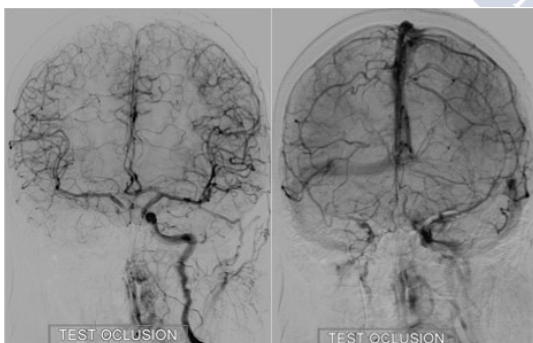


Figura 19 Test de oclusión carotídea

La oclusión de la arteria principal es un método efectivo de inducir trombosis y de prevenir el crecimiento y/o rotura aneurismática. Un test de oclusión con balón previo permite la valoración del flujo sanguíneo colateral para evaluar la viabilidad ésta, lo que hace más seguro el procedimiento [48]. La oclusión se hace generalmente a nivel del cuello del aneurisma o inmediatamente proximal a éste. Variaciones de la técnica se pueden realizar atrapando el aneurisma con oclusión

proximal y distal al cuello, para producir un “flujo reverso” en la arteria parental para una remota embolización o combinar ligadura endovascular con una cirugía de by-pass.

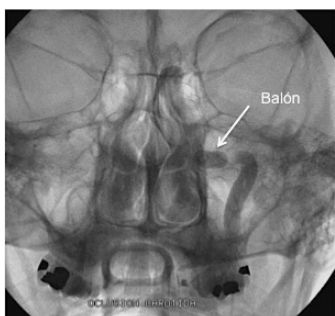


Figura 20 Oclusión de arteria carótida con balón largable

La oclusión vascular se puede realizar con balones, coils o agentes líquido embólicos (Fig. 20). Las indicaciones son, aneurismas grandes o gigantes de cuello ancho, fusiformes o displásicos, que no pueden ser fácilmente tratados sin el sacrificio del vaso parental, algunos aneurismas del segmento cavernoso, fistulas arteriovenosas (por ejemplo, fistulas carótido cavernosas directas), neoplasias vasculares y lesiones traumáticas o infecciosas. Contraindicaciones relativas

serían, un test de oclusión no favorable o que existan alternativas diferentes de tratamiento conservando el flujo en el vaso parental [164].

Las complicaciones del procedimiento son, eventos tromboembólicos, isquemia cerebral por inadecuado flujo sanguíneo colateral o síntomas tardíos debidos a edema perianeurismático.

El sacrificio de la arteria carótida no selectivo (sin test de oclusión), sin revascularización, podría producir potencialmente un infarto cerebral letal en cerca de 2/3 de los individuos. Actualmente el riesgo del procedimiento realizando el test de oclusión es del 3-4% [431].

Las tasas de complicaciones reportadas en otras dos series, por oclusión por balón de la arteria carótida interna son, de un 7.25 a 10% de déficits neurológicos transitorios y 1.5 a 4.4% de déficits permanentes. No reportan mortalidad [139, 171, 172].

Hay otros estudios que reportan efectividad de la oclusión del vaso parental en la carótida [171] y las arterias vertebrales [170] para el tratamiento de aneurismas intracraneales inoperables, siendo más efectivo para el tratamiento de aneurismas de la carótida interna proximal

2.6.3 Tratamiento con coils

A finales de los 80's se reportó el uso de unos coils cortos, empujables, pero con el inconveniente que éstos eran rígidos y no reenvainables [177, 178], lo que los hacía de difícil control y no se lograba el relleno aneurismático completo en muchas ocasiones.

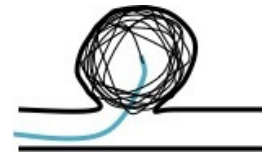


Figura 21 Tratamiento de aneurisma sacular con coils

La introducción por Guido Guglielmi de los “*Guglielmi Detachable Coils*” (GDC) en 1991 [157, 158, 160], representó una gran revolución en el tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales. Los GDC son unos coils hechos de platino, que se liberan eléctricamente, relativamente más suaves, reenvainables y más controlables.

Posteriormente fueron introducidos coils más blandos como los GDC soft y ultrasoft, así como coils con formas de 2D y 3D, lo que permitió un mejor relleno de los aneurismas, y una mayor seguridad en su liberación en aneurismas pequeños comparados con los coils iniciales [165, 469]. El coil tridimensional (3D-GDC) fue desarrollado, para el tratamiento de aneurismas con cuello ancho, con objeto de prevenir la protrusión cuando los coils adicionales eran introducidos dentro del aneurisma [76] (Fig. 21-22).

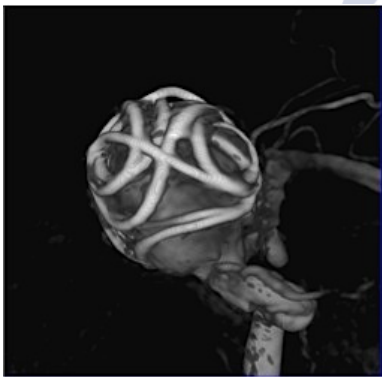


Figura 22 Tratamiento con coils imagen 3D

Más tarde, coils de platino con diferentes tecnologías han sido comercialmente desarrollados, con distintos sistemas de liberación (mecánico, hidráulico, otros eléctricos), distintos tamaños y formas, pero conservando el procedimiento básico similar a los GDC.

Aunque los GDC y otros coils largables de platino han demostrado ser eficaces a corto plazo, la recanalización de los aneurismas debido a la compactación de los coils ha sido vista a largo plazo sobre todo en los aneurismas más complejos, grandes o gigantes, por lo cual han sido desarrollados varios tipos de coils nuevos y otros que se encuentran en fase de experimentación (coils activos biológicos [313], radioactivos [372], y de hidrogel [78]).

El objetivo de estas nuevas herramientas es promover la organización del coágulo intra-aneurismático, la fibrosis [314, 372] o incrementar el grado de obliteración con el

menor empaquetamiento posible [78], lo que estaría asociado con un porcentaje de oclusión más alto a largo plazo [447, 426]. Pero hasta el momento, los resultados no fueron superiores a los coils convencionales.

En 1997, Moret [309], propuso una técnica para ocluir aneurismas de cuello ancho, actualmente muy usada, que consistía en inflar un balón no largable en frente del cuello aneurismático durante la liberación de los coils retirándolo al final, llamada “técnica de remodeling con balón”, así se logró embolizar aneurismas que tenían dificultades inicialmente para el tratamiento con coils por su complejidad, ofreciendo una mayor seguridad y mejorando el empaquetamiento [342]. Higashida y cols. en 1997 [174], reportan el uso de un stent balón-expandible de uso cardíaco en combinación con coils de Guglielmi para tratar un aneurisma de la unión vertebrobasilar, lo cual promueve el inicio de la introducción nuevas estrategias para el tratamiento con coils asistido con por stent.

Actualmente, en el tratamiento de aneurismas cerebrales con embolización con coils tenemos reportadas cifras de oclusiones completas del 50-60% y casi completas de 90% post-embolización [35, 45, 314, 355]. Las tasas de recurrencia han mejorado en el tiempo a medida que se han ido refinando las técnicas, en series con 466 pacientes tratados de 1992 a 2002, la tasa de recurrencias mayores (que necesitaron retratamiento) fué del 20.7% con un seguimiento promedio de 16.5 meses [373].

Estudios más recientes encontraron tasas de recurrencia (incluidas pequeñas recurrencias y recanalizaciones) del 13% al 15% al año [145, 251] y recurrencias a largo plazo del 20% [189, 251].

Los predictores de recurrencia aneurismática incluyen, oclusión incompleta en el tratamiento inicial, tamaño mayor de 10 mm y poco empaquetamiento del saco aneurismático [251, 373, 447].

La tasa de complicaciones globales con “coiling” tiende a estar en torno al 8-10% [201, 314, 483]. Una revisión sistemática de 48 estudios con 1383 en total encontró una tasa de complicaciones permanentes del 3.7% [45]. En el estudio ISAT [303] se encontraron un total de 35 resangrados (3.3%) posteriores al primer año de tratamiento.

2.6.4 Material líquido embólico

Los materiales líquidos son usados más frecuentemente para el tratamiento de malformaciones arteriovenosas. El uso de éstos materiales para la oclusión endovascular de aneurismas cerebrales esta limitada a un pequeño grupo de pacientes y por la experiencia que se tenga con esta técnica [302, 451].

El líquido embólico llamado Onyx (ev3 MT, Irvine, CA) es un polímero biocompatible (etileno vinilo alcohol-EVOH) con un solvente orgánico dimetil sulfóxido (DMSO) y para obtener una radio-opacidad adecuada se adiciona polvo de tantalio. Cuando esta mezcla contacta con líquidos como la sangre el DMSO difunde hacia afuera de la mezcla y causa una precipitación in situ, la solidificación del polímero forma un molde esponjoso blando. Requiere microcatéteres compatibles (Sonic, Magic de Balt, Montmorency, France ó Rebar, Marathon, Apollo de Micro Therapeutics, Inc).

Existen tres presentaciones, Onyx 18 que es etileno vinil alcohol al 6%, es usado para la penetración profunda en el nidus de malformaciones y uno más grueso que es el Onyx 34 que es etileno vinil alcohol al 8% y es usado para aferentes de alto flujo y fistulas arteriovenosas, el Onyx HD 500 al 20%, fue el último en obtener aprobación por la FDA (North American Food and drug administration), y es para uso en aneurismas cerebrales.

La técnica consiste en la inyección lenta del material (0.1 cc/min) a través del microcatéter mientras se mantiene ocluido intermitentemente el cuello del aneurisma y el vaso parental con un balón compatible con EVOH y DMSO (Hyperglide o HyperForm Micro Therapeutics, Irvine, CA.), para evitar la posible migración del material. La inyección es lenta y continua, se hace una pausa después de un volumen de 0.2-0.3 ml. aproximadamente, para permitir que el material se polimerice. La posición del microcatéter no debe ser ajustada durante toda la embolización. El Onyx se solidifica completamente en 10 minutos [302].

-Ventajas: El Onyx crea una precipitado que es como una esponja suave que es fácil de manejar en lesiones embolizadas o durante una intervención quirúrgica, hay una menor respuesta inflamatoria que con el “glue”, es muy visible en la imagen, no es adhesivo, o

sea que se pueden hacer inyecciones en el tiempo sin que atrape el microcatéter, con la técnica apropiada se puede usar en lesiones de alto o bajo flujo.

-Desventajas: Requiere microcatéteres compatibles con DMSO que son menos flexibles que los otros microcatéteres para navegar y el microcatéter se debe localizar muy cerca de la lesión para el inicio de la inyección, el DMSO puede ser tóxico para el endotelio si es inyectado rápidamente, al precipitar el Onyx hay metabolitos del DMSO que pueden producir un olor desagradable en el paciente por varios días.

En el estudio Europeo multicéntrico de aneurismas tratados con Onyx (CAMEO) [302], con 119 pacientes y 123 aneurismas, la oclusión completa fué lograda en el 79% de los aneurismas valorados angiográficamente a los 12 meses. La morbilidad permanente relacionada con el procedimiento al final del seguimiento, se presentó en 8 de 97 pacientes, 7 pacientes murieron, de los cuales dos fueron relacionados directamente con el procedimiento. La oclusión diferida de la arteria parental fue detectada en el 9 pacientes, fue asintomática en 5 y causó déficit neurológico permanente en dos [302].

En el estudio de Lubicz y cols. [264], 11 aneurismas pequeños y 30 grandes/gigantes fueron tratados con Onyx. Todos ellos habían sido excluidos de tratamiento habitual (neurovascular/ quirúrgico). En el caso de los aneurismas pequeños, la oclusión total fue lograda en todos ellos, y el porcentaje de morbilidad y mortalidad fue de 10% y 0% respectivamente. En el caso de aneurismas grandes o gigantes, la oclusión total fue del 63%, con una morbilidad y mortalidad del 7% y 3% respectivamente. Concluyen que le beneficio de ésta técnica parece más claro para aneurismas grandes y gigantes, en los que las tasas de morbimortalidad fueron mejores que las del clipaje quirúrgico, además las tasas de recanalización fueron menores que las descritas con el “coiling”, especialmente cuando el líquido embólico es combinado con stent intracraneal.

En un análisis realizado por Cekirge y cols. [54], los resultados angiográficos y clínicos de 100 aneurismas intracraneales consecutivos (todos excepto 2 estaban localizados en la arteria carótida interna) tratados con Onyx, con o sin stent complementario, evidenció un 90% de oclusión completa y un 12.5% de recanalización angiográfica. La morbilidad neurológica permanente fue de 8.5% y la mortalidad de un 3.2%. Los autores

concluyeron que este tipo de tratamiento proporciona unos resultados más estables que cualquier otro tratamiento opcional en los aneurismas de la arteria carótida interna.

2.6.5 Técnica de “Remodeling”

La técnica de embolización con coils sigue considerándose como primera línea de tratamiento para la mayoría de aneurismas intracraneales. Una limitación encontrada a través del tiempo con éste tratamiento ha sido la imposibilidad de ocluir aneurismas de cuello ancho (riesgo de migración de



Figura 23 Técnica de remodeling con balón

coils hacia el vaso parental o oclusiones incompletas) [309, 443]. Los aneurismas de cuello ancho (superior a 4 mm o con una proporción cuello-cúpula inferior a 1:2), pueden ser manejados actualmente por vía endovascular con “coiling” con el uso de técnicas asistidas. Moret y cols. introdujeron la “técnica de remodeling” asistida por balón en 1994 [308], consiste en inflar temporalmente un balón a través del cuello del aneurisma durante la embolización para formar una estructura estable para el empaquetamiento con coils, obteniendo un mejor control del cuello aneurismático y del microcatéter en el saco, para así evitar la protrusión involuntaria de espiras dentro de la arteria parental (Fig. 23). Se han utilizado dos tipos de balones que son: los ovales, para aquellos aneurismas situados en la pared del vaso, y redondos para los aneurismas de bifurcaciones. Al final del tratamiento el balón es retirado, y salvo que se decida completar usando un stent, la arteria parental quedará libre de dispositivos [344]. Para determinadas situaciones de mayor dificultad anatómica donde no es posible utilizar los balones habituales, se ha desarrollado un balón oval con mayor complianza, (la complianza es una propiedad mecánica definida por la capacidad que tiene el balón de cambiar su forma para adaptarse a la anatomía de los vasos) que es el Hyperform (Micro Therapeutics, Irvine, CA). Es mucho más efectivo que los balones redondos en el tratamiento de los aneurismas de las bifurcaciones, debido específicamente a que es mucho más fácil posicionarlo adecuadamente [18, 263].

La técnica resulta útil también en caso de producirse una rotura aneurismática durante el procedimiento, ya que el inflado del balón en la arteria parental permitiría un mejor control del sangrado.

Con el desarrollo de balones cada vez más sofisticados, y el perfeccionamiento de la técnica por los profesionales, en la actualidad, muchos centros emplean la “técnica de remodeling” de forma rutinaria para aneurismas donde el tratamiento convencional es imposible, sobre todo para aquellos con cuellos anchos [342].

Acerca de la seguridad de la “técnica de remodeling” se ha encontrado un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y de rotura o disección arterial debido al uso de varios dispositivos simultáneos para el tratamiento [241, 416, 427]. Pierot y cols. en el



Figura 24 Técnica de doble remodeling

2012 [345] hacen una revisión crítica de la literatura con los resultados de la “técnica de remodeling” en distintas series, incluyendo importantes estudios multicéntricos como el ATENA (aneurismas incidentales) [341] y CLARITY (aneurismas rotos) [344], concluyen que la tasa de morbimortalidad de esta técnica es similar a la de la embolización convencional y hablan de una ligera superioridad de la “técnica remodeling” en cuanto al resultado anatómico y al grado de oclusión aneurismática, por lo que

recomiendan su uso. Posteriormente, se han usado variantes de la técnica del remodeling, como es la “técnica del doble remodeling” (Fig. 24), la cual usa dos balones simultáneamente en el caso de bifurcaciones adoptando una configuración en “X”, lo que permite una mejor protección de las ramas, pero sin desconocer que al aumentar el uso de material, aumentan los riesgos y la complejidad técnica del procedimiento [11, 420].

2.6.6 Técnicas combinadas de tratamiento con coils y stent

En la década de los 90, los stents disponibles en el momento eran dispositivos balón-expandibles (cubiertos y no cubiertos), inicialmente concebidos para ser empleados en las arterias coronarias.

La idea de utilizar un stent intravascular en arterias cerebrales, seguido del posicionamiento de coils, aporta otra opción de manejo en aquellos casos de aneurismas de cuello ancho o fusiforme que tienen dificultades para ser tratados mediante técnica de remodeling con balón y que no puede ser sacrificada la arteria parental [173, 271,

299, 419]. En estos casos el uso del stent da un mayor soporte durante la embolización, redireccionando el flujo en el interior del aneurisma de tal forma que produce una trombosis parcial [20], y en algunos casos, sólo la colocación del stent puede ser suficiente para ocluir el aneurisma [198, 359, 466]. Algunos resultados de estudios con el uso de los stents, han llegado a la conclusión de que en algunos casos, es necesario el uso sistemas complementarios de embolización (coils u Onyx), para lograr ocluir completamente el saco aneurismático [269].

Los primeros dispositivos disponibles diseñados para el "coiling" asistido por stent fueron, el Neuroform 3 (Boston Scientific, Natick, MA) y el Enterprise- Dispositivo de Reconstrucción Vascular y sistema de liberación (Cordis Neurovascular, Miami Lakes, FL). Ambos autoexpandibles, hechos de Nitinol, el primero de celda abierta y el segundo cerrada. Actualmente hay más dispositivos disponibles que se pueden usar con ésta técnica, con similar eficacia y seguridad a largo plazo que los anteriores, que son el Leo + (Balt Extrusion, Montmorency, France) y Solitaire (Ev3 Neurovascular, Inc, Irvine, California, USA) [5].

Los dispositivos son desplegados adyacentes al cuello aneurismático y actúan como una plataforma para mantener los coils dentro del saco aneurismático, una vez que el stent se coloca en la posición deseada, la liberación de los coils en el interior del saco aneurismático se realiza a través de un microcatéter que puede introducirse en el saco antes o después de la colocación del stent, en este último caso utilizando una de sus celdas como puerta de entrada al saco (Fig. 25).

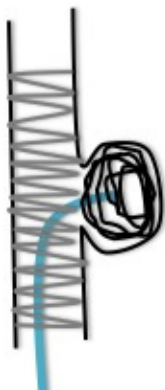


Figura 25 Coiling transcelda

La elección de una u otra técnica dependerá de la experiencia y preferencias del operador [286].

El uso de estos dispositivos requiere antiagregación plaquetaria, por lo cual es más útil en aneurismas no rotos [164].

En conclusión, los stent aportan una excelente plataforma para mantener los coils dentro del saco aneurismático, consiguiendo una elevada densidad de empaquetamiento, al mismo tiempo que reducen la posibilidad de compactación diferida de los coils debido al cambio en la dirección del flujo que inducen en la arteria parental.

2.6.6.1 Descripción de técnicas asistidas con stent

1. “Coiling y stenting” – Stent al finalizar o stent de rescate

Los stent intracraneales se pueden usar al final de la embolización, o sea cuando ya los coils se han desplegado, lo cual es útil en aneurismas en los cuales el cuello no está totalmente respetado por la masa de coils o para asegurar la protección del vaso parental de la migración de los coils. Lo que también tiene como ventaja, la plataforma que el stent provee para la neoendotelización y el mejor empaquetamiento del aneurisma. Esta técnica se usa más para aneurismas pequeños, en los cuales la introducción del microcatéter en varias ocasiones tiene mayor riesgo de rotura. Los coils son liberados primero y luego se libera el stent empujando las espiras del coil dentro del saco aneurismático, conocida como la técnica del “stent - jack”.

Si al terminar la embolización del aneurisma con coils hay una migración o herniación de éstos hacia la luz vascular, y está amenazada la permeabilidad vascular o existe mucho riesgo embólico, esta la opción de la técnica del stent de rescate (“rescue stent”), en la cuál se despliega un stent empujando los coils herniados contra la pared vascular o hacia el interior del saco aneurismático de nuevo [50, 255].

2. “Stenting y coiling”: Cruzar el stent con un microcatéter (transcelda)

Se posiciona el microcatéter en el saco aneurismático a través de las celdas del stent. La elección de usar éste método o de posicionar el microcatéter antes de desplegar el stent depende de la experiencia del operador, la morfología vascular y el tamaño del aneurisma, porque puede tener más dificultad técnica intentar atravesar las celdas de un stent desplegado previamente, especialmente en stents de celda cerrada (por eso, muchos prefieren usar para esto un stent Neuroform).

Se debe tener mucho cuidado al entrar en el saco, sobre todo si el ángulo de entrada no es favorable, hay que intentar evitar la liberación abrupta de la energía acumulada en el sistema, lo cual podría romper pequeños aneurismas [50, 255].

3. Técnica de encarcelamiento (“jailing”)

Se posiciona el microcatéter con la punta dentro del saco del aneurisma antes del despliegue del stent, tiene como ventaja que es más fácil técnicamente que con la

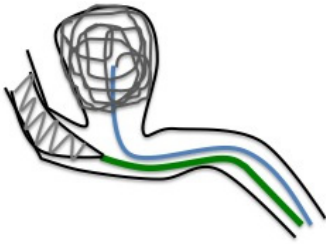


Figura 26 Técnica de “jailing”

técnica transcelda y hay menos fenómeno de retroceso (“kickback”), pero si esto pasara, se puede evitar poniendo coils antes de desplegar el stent ya que éstos pueden servir de guía para reintroducir el microcatéter en el saco de nuevo. La herniación de coils de todos modos es menos probable con ésta técnica [50, 255] (Fig. 26).

4. Técnica de semi- encarcelamiento (“semi-jailing”)

El stent es parcialmente desplegado en frente del cuello del aneurisma el cual actúa como un dispositivo de “remodeling”. El operador elige para esto un dispositivo reenvainable como el Solitaire AB (totalmente reenvainable) o el Enterprise (parcialmente reenvainable). Las ventajas de ésta técnica es que tiene la posibilidad de recuperar el acceso al saco aneurismático en caso de retroceso (“kickback”), con un suave reposicionamiento del stent, además no hay interrupción del flujo vascular como con técnicas de remodeling con balón. Al finalizar la embolización, puedo retirar el stent o desplegarlo según conveniencia. Si se retira el stent al final del procedimiento, no hay necesidad de medicación antiagregante plaquetaria, lo que es deseable en algunos casos [148, 183].

5. Técnica de stent en “Y” y en “X”

Se ha descrito como “doble stenting” (colocación de dos endoprótesis en “X” o “Y”) que permite tratar aneurismas de las bifurcaciones o de cuellos muy anchos, que no puedan ser adecuadamente empaquetados mediante el uso de un único dispositivo [69, 402].

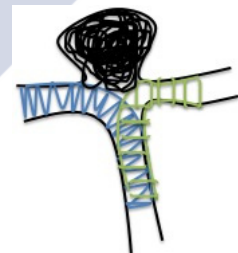


Figura 27 Stent en “Y”

En la configuración en “Y” (Fig. 27) se despliega primero un stent (preferiblemente de celda abierta) en una de las ramas de una bifurcación, luego se navega con el microcatéter en la otra rama a través de la celdas y se despliega el otro stent. Otra posibilidad es posicionar dos microcatéteres en la arteria parental hacia las dos ramas y se despliegan los dos stents en paralelo (“kissing stents”). Una tercera opción es usar dos stent en configuración en “Y”, el primero se despliega desde una

rama hasta la parte proximal de la arteria parental y el extremo proximal del segundo stent se posiciona precisamente al nivel de la bifurcación de la arteria parental [50].

La configuración en “X” se usa en casos de aneurismas de cuello ancho en confluencia de vasos, como el territorio comunicante anterior, donde se pueden cruzar los dos stent [69, 287, 402], por un abordaje bilateral de la arteria parental [50].

6. Stent temporal (*Solitaire AB*)

Es similar a la técnica del “semi-Jailing”, se usa el stent como dispositivo de “remodeling”, con retirada del dispositivo al final del procedimiento, lo cual se realiza con el stent del tipo Solitaire AB (ev3 Cooperate, Plymouth, USA). Este dispositivo tiene una guía empujadora de liberación, que permite mejorar la aposición con las paredes vasculares lo que lo hace más dinámico [50, 73].

7. Técnica del “Waffle cone”

La técnica consiste en el despliegue de un stent, con su borde proximal en el vaso aferente y el borde distal en el cuerpo del aneurisma (posición intra/extraaneurismática) y posteriormente se emboliza con coils el saco lo que protegerá de la migración de éstos al vaso aferente [50, 156, 258] (Figura 28).

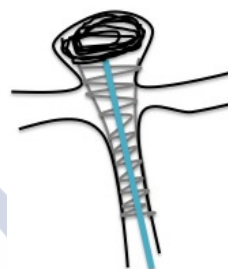


Figura 28 Técnica “waffle cone”

2.6.7 Tratamiento con stent

2.6.7.1 Historia

El término “stent” se refiere a un dispositivo para corregir la estenosis, deriva de un término griego que significa “estrechar”. Se cree que el término viene de un dentista¹ que fué famoso porque introdujo una sustancia llamada el “componente Stent” usado para formar aparatos u obturadores dentales (Stent’s Dressing) en los años 1800.

En el contexto de la terapéutica endovascular, el término se refiere a un tubo de malla flexible usado principalmente para preservar el diámetro luminal de las arterias [281].

¹ Charles Thomas Stent (1807 – 1885)

Higashida y cols. [174] fueron los primeros en reportar el uso de stents para el tratamiento de aneurismas intracraneales en 1997, usando un balón auto-expandible de uso cardíaco y coils largables de Guglielmi. La utilización de este tipo de stents cardíacos, debido a su rigidez y a su dificultad de navegabilidad en el territorio vascular cerebral, se limitó a aneurismas localizados en partes muy proximales. Lanzino y cols. [235] publicaron la primera serie de casos de 10 pacientes con de uso de coils asistidos con stent para el tratamiento de aneurismas intracraneales en el año de 1999. En el año 2002 se reportaron series más grandes con 124 pacientes, usando stent coronarios para el tratamiento de aneurismas intracraneales y arterioesclerosis por el grupo de Lylyk y cols. [270] con buenos resultados. El primer stent aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para uso intracraneal fué el Neuroform (Boston Scientific Corporation Natick, USA) en el año 2002. Posteriormente nuevos stent con distintos desarrollos tecnológicos han ido surgiendo, posibilitado la producción de stents más flexibles y con mejores propiedades, que les permiten avanzar en el interior de la tortuosa vascularización cerebral, facilitando el tratamiento de aneurismas complejos y de cuello ancho, en los que la reconstrucción endovascular de la arteria parental es necesaria [128, 174, 268, 359].

2.6.7.2 Propiedades físicas y funcionales de los stents intracraneales

Son datos que se obtienen de estudios computacionales de dinámica de fluidos y en modelos animales, lo que no nos permite hacer equivalencias exactas en humanos, pero conocer estas características tiene gran relevancia para poder conocer e intentar predecir el comportamiento que puede tener el dispositivo y sus posibles resultados.

1. *Fuerza radial* (“*outward radial force*”): Es la fuerza que el stent ejerce sobre la pared vascular. La técnica más usada para medirlo experimentalmente es el test llamado “Flat Plate Test”, en el cuál se pone el stent entre dos láminas las cuales se comprimen con posteriores cálculos obtenidos en el laboratorio que miden la resistencia a la deformabilidad (Fig. 29).



Figura 29 Fuerza radial El stent con mayor fuerza radial es el Wingspan (Boston Scientific,

Natick, USA), seguido del Solitaire (ev3 Cooperate, Plymouth, USA) , Enterprise (Cordis Neurovascular, Miami Lakes, FL) y Neuroform (Boston Scientific Corporation Natick, USA) y el que menos fuerza radial tiene es el Leo + (Balt Extrusion, Montmorency, France).

En general sobredimensionando los stent de celda cerrada se tiende a aumentar la fuerza radial, más que en los de celda abierta [50, 155].

2. *Aposición con la pared vascular*: Capacidad del stent de permanecer en íntimo contacto con la pared vascular cuando es desplegado en un segmento curvo. Son mejores en este aspecto los stent de celda abierta que los de celda cerrada, como son el Neuroform o el Wingspan (Boston Scientific Corporation Natick, USA). En los de celda cerrada el Solitaire (ev3 Cooperate, Plymouth, USA), es mejor que el Enterprise (Cordis Neurovascular, Miami Lakes, FL). En cuanto al stent Leo + (Balt Extrusion, Montmorency, France) y los divisores de flujo son altamente dependientes de la técnica de liberación, varios autores afirman que el éxito de éstos dispositivos para la exclusión aneurismática se debe, en gran parte, a una adecuada aposición con la pared vascular, evitando los “endoleaks” (endofugas) [50, 155, 227].

3. *Conformabilidad*: Capacidad del stent de adaptarse a caminos tortuosos del vaso. También se puede cuantificar indirectamente midiendo la rigidez a la flexión, la cual es menor, a mayor conformabilidad. Los que tienen mayor rigidez a la flexión son el stent Enterprise (Cordis Neurovascular, Miami Lakes, FL), seguido de Solitaire (ev3 Cooperate, Plymouth, USA), Wingspan (Boston Scientific, Natick, USA), Leo + (Balt Extrusion, Montmorency, France) y Neuroform3 (Boston Scientific Corporation Natick, USA) [50, 155, 227].

4. *“Gator backing” Respaldo de caimán*: Tendencia a que se salgan las hebras del stent formando protrusiones en las convexidades de una curva. Si esto es alto, se relaciona con poca posibilidad de prevención de la herniación de los coils. Este fenómeno lo presentan los stents de celda abierta como el Neuroform (Boston Scientific Corporation Natick, USA) y Wingspan (Boston Scientific, Natick, USA) [50].

5. *Enrollamiento ("kinking")*: Es el retorcimiento que adquiere el stent cuando éste se gira indeseablemente, generalmente sobre un segmento curvo, lo que puede producir la oclusión vascular (Fig. 30). Con el que menos ocurre es con el stent Leo+ (Balt

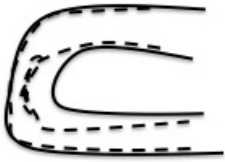


Figura 30 "Kinking" del stent

Extrusion, Montmorency, France) y en los que se produce en algunas ocasiones son el Neuroform3 (Boston Scientific Corporation Natick, USA), el Wingspan (Boston Scientific, Natick, USA) y los diversores de flujo [50, 155].

6. *Ovalización*: Fenómeno de aplanamiento del stent en las curvas. Puede producir estrechamiento al flujo vascular y oclusión (Fig. 31). El que más presenta este

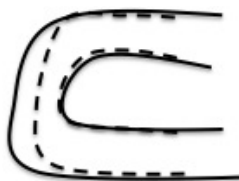


Figura 31 Ovalización del stent

fenómeno es el stent Enterprise (Cordis Neurovascular, Miami Lakes, FL) y el que menos es el Wingspan (Boston Scientific, Natick, USA). El Leo + (Balt Extrusion, Montmorency, France) experimenta poca ovalización, pero este stent no mantiene la aposición con la pared cuando esta doblado, o sea que este aspecto, al igual que el enrollamiento ("kinking") y la conformabilidad dependen de la técnica de liberación del dispositivo [50, 155, 227].

7. *Cobertura metálica de la pared vascular*: El término "cobertura" se usa igualmente que "cobertura metálica" que se define como el porcentaje de área de superficie de la arteria que es cubierto por las hebras metálicas del stent, propiedad que es inversa a la "porosidad" (porcentaje área de arteria no cubierta). Un bajo porcentaje de cobertura puede reducir los efectos adversos sobre la pared vascular y un alto porcentaje de cobertura puede mejorar el efecto hemodinámico. Sin embargo, esta propiedad puede tener variaciones según el segmento del vaso donde se despliegue stent, cuando se hace en arterias que se hacen progresivamente más pequeñas el ángulo entre las celdas del stent es proporcional al constreñimiento del dispositivo, proporcionando una menor cobertura y aumentando la superficie de porosidad, hasta que se alcanza una máxima porosidad con la mínima cobertura metálica [418]. En las curvaturas el grado de cobertura metálica es inhomogéneo, variando de la máxima cobertura (mínima porosidad) en la concavidad y disminuyendo gradualmente hasta la mínima cobertura en

la convexidad [418], sin embargo, hay estudios que no encuentran gran diferencia en éste aspecto al desplegar el dispositivo Silk + (Balt Extrusion, Montmorency, France), por ejemplo [13]. El stent Solitaire (ev3 Cooperate, Plymouth, USA) es el que menos cobertura de pared tiene (5-7%), pero al tener un diseño de superposición hace que tenga una mejor cobertura [50, 155]. Los diversores de flujo en general, se caracterizan por alta cobertura metálica (del 30 al 55%) pero igual que el stent Leo + (Balt Extrusion, Montmorency, France), es altamente dependiente de los factores que hemos mencionado.

8. *Porosidad*: La forma más común de medirla es cuantificando el porcentaje de cobertura de metal a través del cuello aneurismático (ratio de la superficie sin metal/superficie con metal), es decir la proporción de espacio abierto en la superficie cilíndrica del dispositivo ó el área de pared no cubierta. Esta propiedad es un parámetro importante que influencia la disminución del flujo aneurismático (modelos in vitro), y dispositivos con equivalente o mayor porosidad pero con alta densidad de poro son más eficientes en la diversión del flujo y en la oclusión aneurismática [14], pero hay que tener en cuenta que ésto puede variar en segmentos anatómicos curvos [253, 418].

9. *Densidad del poro*: Es el número de poros por área de superficie (número de poros /mm²). Una baja porosidad y una alta densidad del poro son las propiedades deseadas para la oclusión aneurismática, con stents de baja porosidad hay reducción de hasta el 90% del flujo inicial en el saco aneurismático. Los diversores de flujo son dispositivos con una porosidad muy baja y una alta densidad de poro [113, 257], lo que les otorga más posibilidades de ocluir un aneurisma pero también estas propiedades podrían aumentar el riesgo de oclusión de pequeñas ramas arteriales [123].

10. *Tamaño de la celda*: Tamaño de las celdas del stent medidas bajo el microscopio. Propiedad que puede variar según el ángulo que proporcione el grado de constreñimiento o elongación con el que quede el stent después de liberarlo. Es importante conocer esta propiedad porque nos dara una idea de la facilidad o dificultad de cateterizar el aneurisma una vez desplegado el stent. La estabilidad de la retención de los coils es también función del tamaño de la celda.

La celda más grande la tiene el stent Solitaire (ev3 Cooperate, Plymouth, USA), seguido del Neuroform3 (Boston Scientific Corporation Natick, USA), Enterprise (Cordis Neurovascular, Miami Lakes, FL), Wingspan (Boston Scientific Corporation Natick, USA) y Leo + (Balt Extrusion, Montmorency, France) [50, 155].

2.6.7.3 Tipos de stent

2.6.7.3.1 Stent balón expandibles

Los hay disponibles en tamaños grandes (> 4 mm) y pequeños (2.25- 4.0 mm), los primeros son usados en el “stenting” primario de vasos extracraneales proximales, como son los troncos supra-aórticos. Estos segmentos vasculares están protegidos por el tórax y no están expuestos a una significativa deformación, por lo que no se requiere un stent auto-expandible. Existen una variedad de sistemas de stent montados con balón disponibles como el Herculink (Abbott Vascular Devices, Santa Clara, CA), Omnilink (Abbott Vascular Devices, SC, CA), Express (Boston Scientific), Racer (Medtronic), Palmaz Genesis (Cordis Neurovascular), entre otros [281].

Los stent pequeños se dividen en los que no son recubiertos con drogas y los recubiertos, los primeros son de acero inoxidable, inicialmente introducidos como un tubo ranurado inflexible (Palmaz, Cordis Neurovascular). Posteriormente con mejoras progresivas, con stent montados con balón más flexibles y adecuados para uso neuroendovascular. Los dispositivos disponibles actualmente son, el Driver y S660 (Medtronic), Multilink Vision, Minivision, Zeta, y Pixel (Abbott); Express-2 y el Liberte (Boston Scientific).

El único stent expandible con balón diseñado específicamente para el uso cerebrovascular en el tratamiento de la estenosis arteriosclerótica fué el Neurolink (Guidant), que no fue manufacturado por mucho tiempo. Los stent recubiertos por drogas surgen para intentar evitar la estenosis intra-stent tardías, atribuibles a hiperplasia intimal (observada en más del 35% de los stenting coronarios). Se han desarrollado dispositivos recubiertos con drogas antiproliferativas (ej. paclitaxel) y antineoplásicas (ej. sirolimus, tacrolimus, everolimus), las cuales previenen el crecimiento y la proliferación celular del músculo liso. Estos stents han logrado reducir la tasa de estenosis intra-stent. Actualmente hay disponibles para uso coronario, como

son Taxus Express-2 (Boston Scientific, que libera paclitaxel) y Cypher (Cordis, que libera sirolimus) [281].

2.6.7.3.2 Stents autoexpandibles

➤ Stent autoexpandibles grandes:

Los stent balón expandibles se plegarían con los movimientos normales del cuello, produciendo la oclusión o estenosis de éstos, por lo cual se crearon los stent autoexpandibles que son usados para el “stenting” carotídeo extracraneal. Hay diferentes sistemas disponibles. El primero en obtener la aprobación de la FDA (NA Food and Drug Administration) fué el sistema Guidant Acculink (Boston Scientific Corporation Natick, USA), el cuál se usa con o sin dispositivo de protección distal (AccUNET) [281].

➤ Stent autoexpandibles pequeños:

El primer stent aprobado por la FDA (NA Food and Drug Administration) para uso intracraneal fué el Neuroform (Boston Scientific Corporation Natick, USA) en el año 2002, el cuál era un stent autoexpandible de celda abierta, hecho de una aleación de

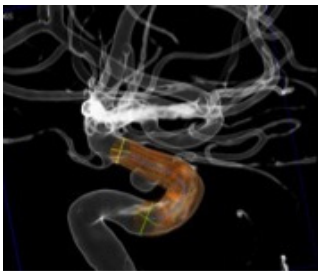


Figura 32 Planeación de colocación de stent autoexpandible en 3D

níquel y titanio llamada nitinol, con alto grado de elasticidad, deformable y con memoria. No reenvainable. Los problemas que tenía este sistema eran que era más susceptible de migrar por su constitución y no daba un buen soporte para la liberación de los coils, que en ocasiones se herniaban debido a su baja fuerza radial.

Tratando de solucionar los problemas que presentó este primer dispositivo un año después, sale el Neuroform 2

que empleaba un microcatéter hidrofílico, de mejor maniobrabilidad y en los años siguientes mejoras con los dispositivos Neuroform 2 Treo y Neuroform 3 con mejor navegabilidad, hasta llegar al Neuroform EZ en el 2010, el cual es de más fácil liberación y con el que se pueden usar varios microcatéteres para una más fácil manipulación. Disponible en diámetros de 2.5 a 4.5 mm y longitudes de 10 a 30 mm.

El stent Enterprise (Cordis Neurovascular, Miami Lakes, FL), con aprobación de la FDA en el año 2007, es un stent autoexpandible hecho de nitinol, de celda cerrada, lo

que da más fuerza radial y proporciona un mayor soporte para minimizar el prolapso de los coils, además tiene un sistema de liberación que permite la recaptura y el reposicionamiento del stent hasta con un 70% de su despliegue. Otra característica es que se puede liberar con microcatéteres estándar, lo que disminuye el riesgo de perforación de pequeños vasos por desplazamiento de la guía. Son similares los porcentajes de recubrimiento metálico respecto al Neuroform pero puede presentar importante acortamiento durante su liberación (desde 1.1 a 4.7 mm), dependiendo del tamaño del stent y del diámetro del vaso aferente. Disponible en diámetro de 4.5 mm que puede ser usado en vasos de 2.5 a 4 mm y longitudes de 14, 22, 28 y 37 mm.

En el 2008 surge una modificación del stent Neuroform, llamado Wingspan (Boston Scientific) con mejoría en el sistema de liberación, aumento de la fuerza radial, con indicación para el tratamiento endovascular de la estenosis arteriosclerótica. También es un stent de celda abierta, no reenvainable.

El stent Leo (Balt, Montmorency, France) de uso en Europa desde el año 2008, no probado por la FDA para uso en Norte América, es un stent autoexpandible, hecho de nitinol, de diseño trenzado, de celda cerrada, que permitía el reenvainamiento y reposicionamiento del stent con hasta un 90% de liberación. Con gran cobertura metálica y con un efecto hemodinámico de stent diversor de flujo [362]. Posteriormente se comercializó una nueva generación llamada Leo +, con un ángulo de trenzado de 60 grados (Leo previo de 45 grados). Disponible en diámetros de 2.5, 3.5, 4.5 y 5.5 mm para vasos de 2.0 a 6.5 mm. Con longitudes de 12 a 75 mm. Tiene buena visibilidad pero puede tener acortamiento significativo tras la liberación.

El LVIS -Low profile Visualized Intraluminal Support- (MicroVention Incorporation, Tustin, USA), es un stent autoexpandible híbrido (celda cerrada/abierta), trenzado y con bordes acampanados, hecho de nitinol, buena aposición con la pared vascular, buena visibilidad, disponible en varios diámetros y longitudes. Con alta cobertura metálica para ayudar a promover la neoendotelización. Es reenvainable hasta el 80% de su despliegue.

Una reciente versión como micro-stent, el LVIS Jr. (MicroVention, Tustin, CA, USA), fué aprobado para uso en Europa, ofreciendo ventajas en el uso en arterias pequeñas de 2mm o menos [300].

El dispositivo Pconus “bifurcation aneurysm implant” (Phenox GmbH, Bochum, Germany), diseñado para uso en bifurcaciones arteriales, es autoexpandible, con estructura “stent like” , hecho de nitinol, de celda cerrada, formado por 4 pétalos distales y la base de éstos es como una corona hecha de fibras de polímero lo que previene la migración de coils al vaso parental. Indicado para aneurismas complejos de cuello ancho ubicados en bifurcaciones.

El stent Pharos (Micrus, San Jose, CA USA) fué lanzado en Europa en el 2006 para el tratamiento de la enfermedad isquémica. El Pharos Vitesse es una segunda generación de éste stent balón expandible para uso en estenosis isquémica y tratamiento de aneurismas de cuello ancho. Hecho de cobalto-cromo, con geometría de doble hélice, buena visibilidad, buena fuerza radial, buena aposición con la pared y poco acortamiento en el despliegue. Disponible en varios diámetros y longitudes. Hay pocos reportes sobre su uso [503].

Los stent cubiertos o “stent-grafts”, fueron dispositivos introducidos a finales de los 90`s para el tratamiento de enfermedad coronaria ateromatosa, aneurismas y pseudoaneurismas de arterias coronarias y manejo de la perforación vascular iatrogénica.

El uso neuroendovascular fué limitado a la exclusión de aneurismas extracraneales, los intracraneales proximales y pseudoaneurismas. El uso de este tipo de stents tuvo una serie de limitaciones, por lo cual actualmente estan en desuso, son relativamente rígidos y tienen un perfil pobre para la navegación intracraneal, no pudiendo ser posicionados donde se originan ramas arteriales, lo que impide su utilización intracraneal [396]. Smith y cols. [428] reportaron estenosis intra-stent u oclusión en 3 de 4 stents implantados para tratar pseudoaneurismas carotídeos.

2.6.7.3.3 Stents diversores de flujo “Flow diverters”

Los “Flow Diverters” (diversores de flujo) han sido de los últimos avances en el tratamiento endovascular de los aneurismas intracerebrales. Los más usados son el Silk + (Balt, Montmorency; France) y el Pipeline (Chestnut Medical Technologies Incorporation, Menlo Park, CA, USA). Existen otros dispositivos de más reciente

aparición, como son los dispositivos FRED (MicroVention, Tustin, California, USA), p64 Flow Modulation Device (Phenox GmbH, Bochum, Germany) y el SURPASS (Stryker Neurovascular, Fremont, CA). Estos dispositivos lo que pretenden es excluir el saco aneurismático de la arteria parental, creando una alteración del flujo significativa en el cuello del aneurisma para que se produzca una disminución del estrés en la pared vascular, con subsecuente estancamiento del flujo sanguíneo en el interior del saco aneurismático y su posterior trombosis, creando una plataforma para la neoendotelización a través del cuello aneurismático, produciendo finalmente la reconstrucción vascular. Se busca, conservar permeables las ramas arteriales y pequeñas perforantes.

La técnica de liberación varía un poco respecto a los otros stents intracraneales, el operador debe trabajar bien la técnica ya que el adecuado funcionamiento del dispositivo y la disminución de las complicaciones periprocedimiento dependen, en gran parte, de la técnica de liberación.

-SILK

Tiene una versión más reciente llamada Silk + (Balt, Montmorency, France), es un stent auto-expandible de celda cerrada, hecho de 48 hebras de nitinol trenzadas. Disponible en ocho diámetros (2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5 mm.) para vasos de 1.5 a 5.75 mm., y con seis longitudes (15, 20, 25, 30, 35 y 40).

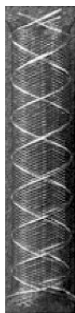


Figura 33 Silk “Flow diverter”

Tiene una geometría de malla densa con gran cobertura metálica (35-55% en la parte interna del vaso) y alta fuerza radial (el Silk + tiene un 15% más que el Silk), aunque esta última es menor respecto a otros tipos de stent, buena aposición con la pared, con doble hélice de hebras de platino para mejor visualización. Compatible con stent Leo+ (Balt, Montmorency, France), si se requiere desplegar un Silk + en su interior. Puede ser reenvainado y reposicionado con un despliegue previo de hasta el 90%.

-PIPELINE

El dispositivo de embolización Pipeline (ev3-MTI, Irvine, USA), es un stent autoexpandible de celda cerrada, compuesto por 25% de tungsteno platino y 75% de cobalto-cromo en 48 hebras entretejidas. Esta disponible en once diámetros (de 2.0 a 5.0 mm.) y en ocho longitudes (entre 10 y 35 mm.). Tiene una geometría de malla densa con una muy alta cobertura metálica (30-35% en la parte interna del vaso), alta fuerza radial y flexibilidad resistente al enrollamiento (“kinking”), buena aposición con la pared, muy buena visibilidad de todo el dispositivo, se puede telescopar con varios dispositivos uno dentro de otro para reconstruir largos segmentos arteriales.



Figura 34 Pipeline “Flow diverter”

-SURPASS (Stryker Neurovascular, Fremont, CA): Es un stent “flow diverter” de nueva generación. Es un dispositivo tubular, autoexpandible, hecho de cobalto-cromo, de baja porosidad, alta densidad de poros y buena cobertura metálica. Se puede reenvainar con hasta un 50% de despliegue. Este dispositivo mejora la visibilidad fluoroscópica con 12 hebras de platino integradas en la malla. Hay varios diámetros y longitudes disponibles. Para proporcionar una densidad de poro constante en los distintos diámetros, el fabricante cambia el número de hebras (por ejemplo, el dispositivo de 2.5 mm de diámetro tiene 48 hebras, el de 3-4 mm tiene 72 hebras y el de 5 mm tiene 96 hebras), por lo cual recomiendan el uso de un solo dispositivo [100].

-FRED Flow Redirection Endoluminal Device (MicroVention, Tustin, California, USA): Es un stent “Flow diverter” de nueva generación, de celda cerrada emparejado (como si fuera un stent dentro de otro stent), autoexpandible, trenzado, hecho de nitinol. Tiene mejor visibilidad fluoroscópica que los anteriores. Se puede reenvainar con hasta un 50% de despliegue [105].

-p64 Flow Modulation Device (Phenox GmbH, Bochum, Germany): Dispositivo modulador de flujo, autoexpandible tubular, con 64 hebras trenzadas, desplegable totalmente y recuperable hasta en tres ocasiones, con un porcentaje de cobertura

metálica del 34%, buena fuerza radial. En tamaños de 2.5 a 5 mm para vasos de 2 a 5 mm y en longitudes de 9 a 36 mm. Indicado para aneurismas saculares, fusiformes y pseudoaneurismas. Se puede usar en disecciones vasculares agudas o crónicas y en fistulas arteriovenosas.

2.6.7.3.4 Stents interruptores y modificadores de flujo

-WEB Aneurysm Embolization System -Woven Endo-Bridge -(Sequent Medical, Aliso Viejo, California) : Dispositivo interruptor de flujo de dos compartimientos, recuperable, que consiste en una malla microtrenzada densa globular. Hecho de nitinol y platino. Es resistente a la compactación, promueve una disminución del flujo intrasacular y posterior estasis. Indicación para aneurismas de cuello ancho ubicados en bifurcaciones, en aneurismas rotos y no rotos. Hay varias versiones, WEB DL "Dual Layer", WEB SL "Single Layer", WEB SLS "Single Layer Sphere". Tiene como ventaja que no requiere antiagregación plaquetaria.



Figura 35 Dispositivo WEB

-LUNA Aneurysm Embolization System (Covidien Vascular Therapies, Irvine, California): dispositivo autoexpandible ovoideo, que funciona como interruptor de flujo intrasacular, al mismo tiempo que de plataforma para la neo-endotelización a través del cuello aneurismático.

2.6.7.4 Indicaciones y consideraciones clínicas del uso de stents intracraneales

Los stent para uso intracraneal tienen dos principales indicaciones que son, aneurismas de cuello ancho (medida del cuello $> 4\text{mm}$ ó una relación cuello/cúpula menor de 1.6 ó un aspect-ratio mayor de 1.6) y/o con una anatomía desfavorable (aneurismas grandes, gigantes, fusiformes o bifurcación de la arteria cerebral media), técnicamente no susceptibles de embolización con coils convencional por su alto riesgo de migración y compromiso de la arteria parental.

El uso de los stent para el manejo endovascular de los aneurismas ha añadido una gran ventaja en la durabilidad y seguridad del tratamiento, sobre todo en aquellos casos que son complicados técnicamente para el tratamiento coils o que han sido tratados y

presentan recurrencias o retratamientos, añadiendo la posibilidad de usar “técnicas de remodeling” o incluso el tratamiento con un único stent.

En pacientes con aneurismas rotos no es considerado un tratamiento de elección porque se requiere antiagregación, aunque en casos seleccionados se puede considerar su uso. Si existe la posibilidad de realizar una embolización subtotal del saco aneurismático con coils en la fase aguda se puede completar el tratamiento con stent en otra sesión cuando ya se resuelva ésta fase.

Siempre, al elegir un paciente para éste tratamiento, no solo hay que tener en cuenta factores anatómicos, técnicos y características del dispositivo, sino otros factores que serían contraindicaciones relativas, como las condiciones sociales y psiquiátricas del paciente, porque éste debe ser capaz de seguir las recomendaciones médicas, especialmente la toma de la medicación (doble antiagregación), además entender los riesgos que esto y el procedimiento mismo conllevan, de lo que depende en gran parte el éxito del resultado final. También hay que tener en cuenta, aspectos como contraindicaciones de la anestesia, necesidad de alguna otra intervención o cirugía a corto o mediano plazo, lo que serían también contraindicaciones relativas. Otras contraindicaciones son una tortuosidad vascular exagerada, enfermedad arteriosclerótica significativa o trastornos de la coagulación [255].

En conclusión, el uso racional de ésta técnica se fundamenta en el entendimiento de las propiedades individuales de los dispositivos disponibles, en la experiencia que se tenga con su uso y aplicarlo apropiadamente a cada caso para obtener mejores y duraderos resultados [50].

2.6.8 Efectividad del “coiling” y el “stenting”

La terapia endovascular para el tratamiento de aneurismas intracraneales resulta una técnica muy atractiva actualmente. Ha resultado ser efectiva y en ocasiones con resultados equivalentes a la microcirugía, con un método menos invasivo, lo que tiene ventajas por la disminución del tiempo de hospitalización y recuperación más rápida del paciente [175, 200].

Grandes series han confirmado la viabilidad del tratamiento de aneurismas intracraneales con coils (96.9% en aneurismas rotos y 94% en aneurismas no rotos), con

aceptable mortalidad y morbilidad relacionada con el procedimiento (1.4% y 8.6% en rotos y 1.7% y 7.7% en no rotos respectivamente) [145, 146].



Figura 36 Recanalización de un aneurisma grande tratado con coils previamente

La revisión de Ferns y cols. [125] mostró que la recanalización aneurismática con el tratamiento con coils ocurre en un 20,8% de los casos, requiriendo tratamiento un 10.3% (Fig. 36).

Hay varios factores identificados con el riesgo de recurrencia y recanalización aneurismática como son, la reciente rotura, hipertensión arterial, ser fumador, tamaño del aneurisma y del cuello (grandes, gigantes y de cuello ancho), presencia de trombo intrasacular y la oclusión aneurismática alcanzada en el procedimiento [146, 184, 344]. Como factores identificados que reducirían el riesgo estarían el diseño de los coils (menos recurrencia con formas complejas) y técnicas asistidas de tratamiento con coils (balón y stent) [48].

Si lo vemos desde el punto de vista del empaquetamiento alcanzado con los coils, se dice que si se alcanza un empaquetamiento mayor del 25%, las tasas de recurrencia son reducidas [447], lo cual es intuitivamente difícil de calcular.

Piotin y cols. [350] revisaron éstos valores de empaquetamiento aneurismático midiendo volúmenes en imágenes en 3D obtenidas por angiografía rotacional, encontrando en el seguimiento a los 12 meses tasas de recurrencia del 28.6% con un 5.5% susceptibles de retratamiento, pero la limitación con éste estudio es que no se usan técnicas estandarizadas para las mediciones y además los autores concluyen que ellos no pueden confirmar que un empaquetamiento mayor del 20-25% pueda proteger contra la recurrencia aneurismática.

El estudio CARAT [202] mostró que el grado de oclusión aneurismática después del tratamiento inicial, es un fuerte predictor del posterior riesgo de rotura en pacientes que tuvieron una hemorragia subaracnoidea, por lo cual se recomienda el seguimiento con técnicas de imagen.

Para aneurismas grandes y gigantes, Chalouhi y cols.[57] encontraron altas tasas de recurrencia (39%) y retratamiento (33%), el riesgo de recurrencia aneurismática después

del primer “recoiling” fué del 54.5% y de 53.3% después del segundo “recoiling”, lo que sugiere que el riesgo de apertura aneurismática permanece con los tratamientos consecutivos con coils, tal vez atribuidos a la resolución del trombo, migración de coils en la masa del trombo o a un empaquetamiento subóptimo en éste tipo de aneurismas.

Pierot y cols. [349] refieren que hay dos puntos importantes para tener en cuenta en el tratamiento con coils convencional, el primero es que hay muchos aneurismas que no son fáciles de tratar con ésta técnica por su morfología, que es donde tienen un papel las nuevas tecnologías y técnicas asistidas, y segundo, que la durabilidad del tratamiento no se alcanza para todos los aneurismas, por lo cual se requiere seguimiento radiológico. Pero para gran parte de los casos, la embolización con coils continúa siendo el tratamiento estándar para la embolización de aneurismas cerebrales rotos y no rotos.

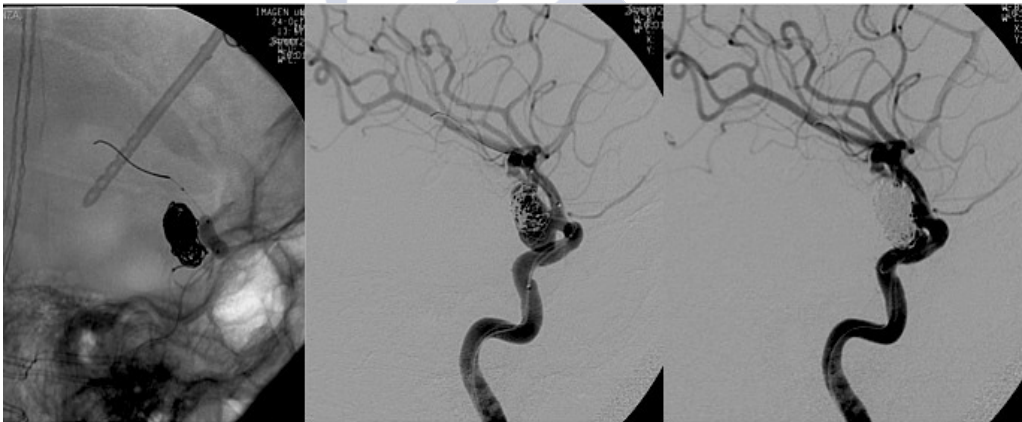


Figura 37 “Coiling” asistido por balón en aneurisma paraoftálmico grande

En cuanto a las técnicas asistidas con balón (TAB) hay distintos porcentajes de su uso, por ejemplo en tres series pequeñas refieren tasas del 8.6% [427], 16.9% [245] y 33.0% [241]. En estudios como el ATENA [341] y el CLARITY [344], ésta técnica se usa más en aneurismas no rotos (37.3%) que en rotos (20.5%) y la usan en todas las localizaciones anatómicas pero menos frecuente en territorio comunicante anterior y cerebral anterior. La viabilidad de ésta técnica no ha sido muy estudiada, pero Cottier y cols. [88] reportan una tasa de fallo del 8%, las causas identificadas fueron la imposibilidad de colocar el balón en frente del cuello aneurismático y la rotura del balón en el procedimiento. Navegar con el balón es dificultoso en vasos muy tortuosos o en

ángulos agudos del vaso parental. Otra causa de fallo es un cuello muy ancho, en el cual estabilizar los coils dentro del saco aneurismático es imposible a pesar del balón [345].

Según Pierot y cols. [342] en el estudio ATENA [341], la tasa de complicaciones totales en el grupo de TAB fué del 26% mientras que en el de solo coils del 35%, la tasa de eventos tromboembólicos en aneurismas no rotos es similar en ambos grupos siendo ligeramente más alta en el grupo de solo coils (5.4% vs 6.2%), similares resultados se encuentran en las complicaciones relacionadas con el dispositivo 7% en el grupo de TAB vs 8% en el grupo de solo coils. La tasa de rotura aneurismática intraprocedimiento fué de 3.2% en el grupo de TAB y 2.2% en el grupo de solo coils, con un empeoramiento clínico (déficit permanente) del 1.8% en el grupo de coils y 1.4% en el de TAB.

La morbilidad es similar en ambos grupos (2.2% y 2.3%), con una mortalidad del 0.9% en el grupo de coils y 1.4% en el de TAB.

La oclusión aneurismática completa postprocedimiento también fué similar en ambos grupos (59.8%), pero no se dispone de resultados a más largo plazo [342]. Sluzewski y cols. [427] encuentran, que la técnica asistida con balón (TAB) tiene más alta tasa de complicaciones (14.1%) vs 3% en el grupo de solo coils, pero los criterios de indicación del tratamiento para un grupo y otro fueron distintos por lo que se ha criticado este estudio. La oclusión aneurismática completa a los 6 meses se encontró más frecuentemente en los tratamientos asistidos con balón (27.7%) que en los de solo coils (16.9%) [427]. Otros estudios muestran igualmente que los resultados son mejores con técnicas asistidas con balón, con oclusiones totales encontradas del 73%, mientras tasas del 49% con solo coils [416].

En aneurismas rotos, el estudio CLARITY [344] muestra tasas de eventos tromboembólicos similar en ambos grupos (12.7% en solo coils y 11.3% en TAB), la morbilidad fue del 3.9% en el grupo de solo coils y del 2.5% en el grupo de TAB. La mortalidad fué del 1.2% en el grupo de coils y de 1.3% en el grupo de TAB. En cuanto a la oclusión angiográfica postprocedimiento se encuentra un 46.9% de oclusión completa en el grupo de solo coils y un 50% en el grupo de TAB.

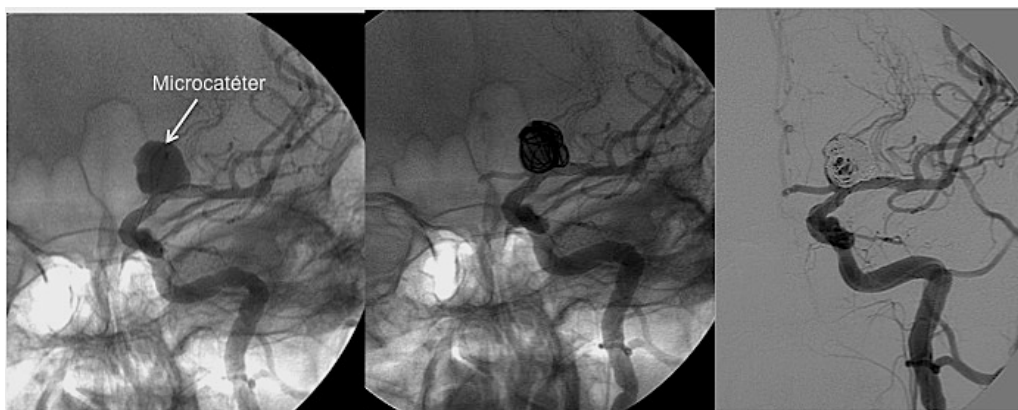


Figura 38 Aneurisma grande de la bifurcación carotídea izquierda tratado con “coiling” asistido por stent, la flecha indica la posición de la punta del microcatéter dentro del saco aneurismático para iniciar el “coiling” con la técnica transcelda

En relación a las técnicas asistidas con stent (TAS), un reciente meta-análisis de Hong y cols. [182] muestran que éstas técnicas reducen significativamente las tasas de recurrencia, mientras que no aumentan el riesgo de complicaciones periprocedimiento comparadas con la técnica de solo coils (Fig. 38). Aunque la liberación del stent tiende a reducir la tasa de oclusión inmediata y la densidad de empaquetamiento inicial, esto estimula la trombosis aneurismática, lo cual puede estar ligado a la baja tasa de recurrencias [55, 128, 240, 351]. En términos de tasas de oclusión, Piotin y cols. [351] reportaron menores tasas de oclusión inicial con coiling asistido por stent respecto a coiling solo, pero la diferencia es poco significativa (57.6% vs 68.7%), lo cual puede estar relacionado con un mayor empaquetamiento en el grupo de solo coils. Pero en controles angiográficos posteriores, muestran una mayor trombosis progresiva con el coiling asistido por stent (37.5% vs 19.4%).

En el estudio de Jahshan y cols. [197], se alcanzó oclusión total del 89.4% en el grupo de TAS vs un 48.9% en el grupo de solo coils.

En un meta-análisis realizado por Shapiro y cols. [417], muestran una tasa global de complicaciones del 19% con una mortalidad del 2.1%, las complicaciones trombóticas y hemorrágicas fueron del 10% y 2.2% respectivamente, la tasa de complicaciones técnicas relacionadas con el uso del stent fueron del 9%. Un 45% de los aneurismas fueron ocluidos completamente tras el procedimiento, aumentándose al 61% la tasa de oclusión total en el seguimiento. La estenosis intra-stent y la oclusión del stent se dió en

un 3.5% y 0.6% respectivamente. Encontraron relación con la curva de aprendizaje, ya que se encontraron mayores complicaciones en los 10 primeros casos tratados.

Con el uso de los stents “flow diverter” debido a su efecto divisor del flujo y la facilitación de la neoendotelización, se piensa que se producirá trombosis tardía y una oclusión más estable a largo plazo [82, 240], lo que hace menos probable la recurrencia [377, 417].

Las tasas de complicaciones globales, permanentes y la mortalidad de las técnicas de “coiling” asistido por stent fueron comparables con la embolización con coils convencional, lo cual implica que el uso de TAS es relativamente seguro para el tratamiento de aneurismas complejos [182].

En aneurismas rotos, se ha encontrado que Tahtinen y cols. [443] obtuvieron tasas del 69% de buen resultado clínico, el cual era superior al coiling convencional, abriendo la posibilidad de tratar los aneurismas más complejos con ésta técnica. En una revisión de Bodily y cols. [30] también con aneurismas rotos, se encontraron unas altas tasas de éxito técnico (93%), pero con altas tasas de hemorragia cerebral clínicamente significativa (11%) y de eventos tromboembólicos (más del 6%), con 14% de pobres resultados y un 19% de muertes.

En conclusión, aunque los datos de los distintos reportes no son homogéneos, se recomienda el uso de técnicas asistidas con el stent para el tratamiento de los aneurismas más complejos, por las bajas tasas de recanalización y retratamiento, aunque puede existir un mayor riesgo periprocedimiento de eventos tromboembólicos y hemorrágicos respecto al coiling convencional, siendo este mayor para los aneurismas rotos.

2.6.9 Complicaciones del tratamiento endovascular

Series de casos recientes han reportado tasas de complicaciones en rangos del 8 al 18.9% [35, 168, 262, 314]. Las complicaciones más frecuentes son las tromboembólicas y las perforaciones aneurismáticas. Éstas pueden ocurrir en cualquier fase del

procedimiento endovascular, por la influencia de diversos factores técnicos, clínicos o anatómicos [334].

Los factores de riesgo identificados han sido la hemorragia subaracnoidea, técnicas coadyuvantes (balón o stent) y el tamaño aneurismático (muy pequeños o muy grandes). También se ha encontrado una disminución de la ocurrencia de complicaciones a medida que aumenta la experiencia del operador [424]. En la serie de Henkes y cols. [168], las complicaciones ocurrieron en el 16% de los procedimientos de los aneurismas no rotos y del 19% en los rotos.

2.6.9.1 Complicaciones tromboembólicas

Los mecanismos asociados a éste tipo de complicación tienen algunos factores identificados como son, los dispositivos que se usan durante el procedimiento predisponen a la formación de trombos ricos en plaquetas, y se ha visto en resonancia magnética que la mayoría de las lesiones isquémicas vistas en secuencias de difusión fueron encontradas en territorios arteriales próximos a los aneurismas, lo que indica que la mayoría de trombos proceden de catéteres, guías y balones [429]. También se ha visto que puede darse la formación de trombos tras la liberación de coils electrolíticos [157, 158] o por el flujo lento que se da en el vaso parental causado por el vasoespasm o por la oclusión del catéter guía. La disección arterial iatrogénica causada por catéteres o guías, también puede asociarse con eventos tromboembólicos. Otros factores asociados son, aneurismas de cuellos muy anchos [469, 491], uso de balones [429] y protrusión de espiras de coils hacia el vaso parental [103], aunque el beneficio de la administración de heparina durante procedimientos neurointervencionistas no está probado definitivamente, el efecto anticoagulante de la heparina es útil en la prevención de complicaciones isquémicas. Por otro lado, las excesivas concentraciones de heparina, pueden inducir sangrados espontáneos [124]. Por ello es importante usar una dosis segura y adecuada, siendo recomendada la administración continua de 20-60 IU/Kg/hora, idealmente manteniendo el tiempo de coagulación activado (ACT) entre 250-300 seg. durante los procedimientos neurointervencionistas .

En el caso de tratamientos programados con stent, se realiza premedicación con doble antiagregación plaquetaria vía oral lo que previene la trombosis intraprocedimiento y procesos tromboembólicos tardíos [334]. Qureshi y cols. [364] encontraron menores

tasas de eventos tromboembólicos en pacientes antiagregados, 6.4% vs 8.9% en no antiagregados.

La tasa de complicaciones tromboembólicas en aneurismas no rotos en grandes series oscila entre el 3.7% [152] y el 6.9% [338]. El tromboembolismo sintomático (accidente isquémico transitorio -AIT- o infarto cerebral isquémico) puede darse del 2 al 8 % de los casos [103, 339, 469], pero la mayoría de complicaciones neurológicas debido al tromboembolismo suelen ser transitorias. Las complicaciones isquémicas postprocedimiento varían entre un 2.7% y un 17% [35, 168, 228, 277, 312, 339]. El tromboembolismo asintomático (visto en RMN) oscila entre un 28 al 61% [384, 429, 469].

El estudio ATENA [341] mostró una tasa global de complicaciones tromboembólicas en aneurismas no rotos del 7.1%, de 49 pacientes que sufrieron ésta complicación 2 murieron (4.1%) y 12 tuvieron déficit permanente (24.5%). En éste estudio no se encontró relación con la localización del aneurisma, el ancho del cuello, pero si fué un poco más alta la tasa de eventos tromboembólicos en aneurismas grandes. En aneurismas no rotos la seguridad de la técnica de “remodeling” ha mostrado tener similar seguridad respecto a la embolización con coils [342].

En el caso de aneurismas rotos, el estudio CLARITY [344] reporta tasas de eventos tromboembólicos similar en ambos grupos de pacientes estudiados (12.7% en solo coils y 11.3% en técnicas asistidas con balón).

Lee y cols. [243], en un estudio de 289 pacientes tratados con stent mostró una tasa de 13.8% de complicaciones relacionadas con el procedimiento con secuelas neurológicas permanentes en un 1.5%. Shapiro y cols [417] reportan un 19% de complicaciones totales con un 10% de complicaciones tromboembólicas. Se considera que las técnicas asistidas por stent se pueden asociar con tasas más altas de complicaciones debido a su complejidad [351].

Los eventos isquémicos que ocurren horas o días después del procedimiento, pueden ser debidos a la migración de un trombo desde el interior del aneurisma después de la implantación de los coils, o a la fractura y migración del trombo intra-aneurismático [103]. Ocasionalmente, las complicaciones isquémicas pueden producirse en un período largo de tiempo, llegando incluso hasta las nueve semanas después de la embolización [438].

La aparición en la imagen angiográfica de un defecto del flujo alrededor de los coils liberados generalmente es el primer signo del desarrollo de un trombo, luego la pérdida del flujo en una rama arterial o terminación abrupta de un vaso, la pérdida del “blush” capilar y el estancamiento de contraste también son signos angiográficos de eventos tromboembólicos, por lo cual debemos evaluar cuidadosamente la vasculatura mientras se realiza la prueba.

Cuando las oclusiones tromboembólicas ocurren en áreas elocuentes cerebrales y no se evidencia circulación colateral, la destrucción del trombo, ya sea mecánica o farmacológica, es obligatoria para restablecer el flujo sanguíneo cerebral [306]. La trombolisis intra-arterial con fibrinolíticos ha sido ampliamente utilizada para la disolución del coágulo, ya sea de forma única o combinada con trombólisis mecánica (Fig. 39).



Figura 39 Aneurisma de la bifurcación carotídea tratado con coils y stent Leo +, a los 12 días ingresa con hemiparesia derecha y se confirma la trombosis del stent (a), se intenta atravesar el stent para manejo con fibrinolíticos arteriales locales sin éxito (b y c), TC craneal confirma infarto en el territorio de la arteria cerebral media (d). La paciente no había tomado la medicación antiagregante al alta por cuenta propia

Los autores recomiendan que los fibrinolíticos deben usarse solamente en aneurismas suficientemente empaquetados. Se ha demostrado que el Abciximab (inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa) a dosis de 0.25mg/kg IV en bolo, seguido de una infusión de 125mcg/kg/min por 12 horas es seguro y efectivo, puede ser usado como primera línea de tratamiento en complicaciones tromboembólicas en el tratamiento de aneurismas rotos [15,306]. Gralla y cols. [153] encuentran tasas de recanalización con fibrinolíticos del 68.3% y dicen que la vía intravenosa o intra-arterial son efectivas. Song y cols.

[430], no encuentran complicaciones hemorrágicas intracraneales, ni sistémicas clínicamente relevantes con el uso de Abciximab. También se ha usado la administración intra-arterial de Uroquinasa como fibrinolítico, obteniendo recanalización completa en el 53% de los casos, mientras que el efecto fué parcial en el 47% de los casos [89].

2.6.9.2 Rotura aneurismática iatrogénica

La rotura aneurismática es una de las complicaciones más temidas durante el procedimiento endovascular, puede ocurrir en el avance del microcatéter, de la guía, o durante la liberación de coils en el saco aneurismático [293]. El propio coil o la guía de liberación pueden ocasionar rotura, así como el excesivo empaquetamiento con sellado del cuello o el tratamiento de aneurismas muy pequeños (menores de 3 mm). Se ha dicho también que las alteraciones dinámicas del flujo en el interior del aneurisma después de la liberación de los coils pueden conllevar a una redistribución del flujo hacia el punto más débil con la consiguiente rotura.

El porcentaje de las roturas aneurismáticas en las distintas series clínicas reportadas varía entre un 2.0% y un 8.8% [80, 90, 160, 168, 293, 370, 460, 465, 469]. En el meta-análisis realizado por Brilstra y cols. [35], el porcentaje de perforación aneurismática durante el procedimiento fué del 2.4%, en otro estudio similar encuentran diferencia entre el porcentaje de aneurismas rotos (4.1%) y los no rotos (0.5%) [77]. La rotura aneurismática se asocia con altas tasas de discapacidad neurológica con porcentajes entre el 5% y el 63% [77, 202] y tasas de mortalidad entre 20% y 33% [77, 107, 380].

Se encontró en el caso de aneurismas rotos, que el sangrado ocurría más frecuentemente cuando la exploración era realizada el mismo día del sangrado inicial y que el riesgo más alto estaba en las primeras 6 horas posteriores al comienzo de la hemorragia subaracnoidea [222]. La fluctuación de la presión sanguínea, la ansiedad, o la anestesia pueden ser factores contribuyentes en la producción de la rotura [293]. La presión de la inyección de contraste podría debilitar y romper las frágiles paredes del aneurisma.

Los factores técnicos asociados a la rotura aneurismática, como la tensión acumulada por el microcatéter y la microguía durante la manipulación, lo que puede producir un salto hacia delante del dispositivo y la perforación aneurismática. Algunos autores [77, 107, 380], recomiendan evitar el avance no controlado del microcatéter quitándole la



Figura 40 Rotura aneurismática en la finalización del “coiling”

presión hacia delante e ir retirando el alambre lentamente bajo visión fluoroscópica directa. Cuando se pone el coil inicial, el microcatéter puede oscilar dentro del saco y la punta puede causar lesión en la cúpula aneurismática y romperla, lo que es más probable en pacientes con hemorragia subaracnoidea. Igualmente, cuando ya se han liberado varios coils, el posicionamiento del microcatéter entre la pared aneurismática y la masa

de coils también puede producir rotura al desplegar un último coil (Fig. 40).

La hemorragia se puede producir también por rotura de la arteria parental o del cuello por una lesión provocada al inflar un balón en técnicas asistidas, sea por la rigidez del catéter al ser mantenido en su sitio por el balón durante el coiling o por excesivo empaquetamiento.

Al perforarse el aneurisma se visualiza extravasación de contraste en la angiografía en la mayoría de los pacientes y además éstos desarrollan hipertensión arterial sistémica por el aumento súbito de la presión intracraneal [380]. En casos muy severos con un gran aumento de la presión intracraneal se puede producir estancamiento o parada del flujo en la arteria carótida interna y redirección de flujo hacia la carótida externa, requiriendo ventriculostomía urgente [334].

En las series de Doerfler y cols. [107], una de 5 roturas (20%) fue debida a la microguía, mientras que el microcatéter perforó el aneurisma en dos de los casos (40%), y dos de las roturas ocurrieron durante el posicionamiento del primer coil (40%). Uno de los pacientes falleció, mientras que el resto se recuperaron sin déficits a largo plazo. Vanninen y cols. [465] en su serie reportaron tres perforaciones aneurismáticas durante el procedimiento endovascular de 52 pacientes (5.8%). En uno de ellos el coiling fue completado después de la rotura, y los otros dos, fueron sometidos a cirugía. Los autores sugirieron que las roturas aneurismáticas

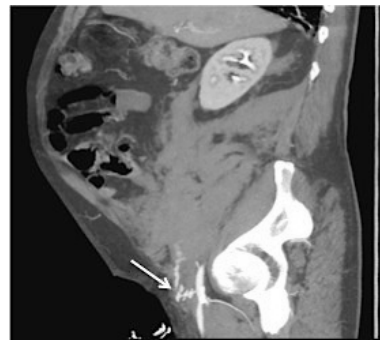


Figura 41 Hematoma retroperitoneal secundario a punción arterial femoral, la flecha indica punto de sangrado activo

en los aneurismas pequeños (menores de 3 mm), pueden ser minimizadas si estos no son tratados en fase aguda. Ricolfi y cols. [380] reportaron un incremento de la fragilidad en los aneurismas pequeños y aportan dos posibles explicaciones: 1) que el área de superficie de la rotura inicial es proporcionalmente mayor en los aneurismas pequeños que en los aneurismas grandes, y 2) los coils pequeños de 2-3 mm de diámetro, poseen mayor memoria para hacer efectiva su forma y por lo tanto pueden ejercer mayor presión sobre el área debilitada del aneurisma produciendo la rotura.

Raymond y cols. [371] expusieron, en base a su experiencia, que la incidencia de la rotura durante el procedimiento disminuiría con el incremento de la experiencia del operador.

En el manejo de los aneurismas rotos iatrogénicamente hay que evitar la tentación de retirar el microcatéter al detectar la rotura, porque éste puede ayudar a mantener la homeostasis inicial ya que el catéter puede ocluir parcialmente la perforación. Si el paciente está anticoagulado con heparina se debe considerar revertir con sulfato de protamina y continuar con el depósito de coils si es posible, para sellar la perforación [293, 380]. Si se sospecha que el microcatéter está en el espacio subaracnoideo se debe retirar delicadamente y reposicionar para continuar con la liberación de coils o hay la opción de subir un segundo microcatéter para continuar con el “coiling” [484]. La técnica de remodeling mediante balón puede ser usada para sellar temporalmente el cuello y controlar el resangrado [90].

2.6.9.3 Otras complicaciones

Hay otras complicaciones menos frecuentes que se pueden presentar en el tratamiento endovascular de los aneurismas; dichos riesgos pueden estar relacionados con el sitio de punción (femoral o radial) (Fig. 41), disecciones vasculares, con el medio de contraste (alergia, nefropatía, toxicidad neurológica), con la anestesia, los medicamentos usados como anticoagulantes o antiagregantes (la heparina puede producir trombopenia o complicaciones hemorrágicas), con los materiales (migración de coils, atrapamiento del microcatéter al terminar la embolización, problemas de navegabilidad, mal posicionamiento o migración de stents) y las relacionadas con la radiación.

Una complicación poco frecuente, es el edema cerebral en el parénquima adyacente al aneurisma después de la embolización con coils, posicionamiento de un stent u oclusión del vaso parental, el cual puede producir un empeoramiento clínico transitorio, el cual es manejado con corticoides.

En grandes series clínicas publicadas [168], durante el tratamiento de 1.811 aneurismas describieron las siguientes complicaciones menos frecuentes: protrusión de los coils en el interior de la arteria parental, migración de coils, estiramiento del coil o liberación prematura, disección vascular, vasoespasmo, efecto masa por empaquetamiento excesivo, meningitis, absceso por respuesta a cuerpo extraño.

2.6.9.4 Resangrados

En pacientes con hemorragia subaracnoidea, si ocurre un resangrado, el aumento de la tasa de mortalidad se da en un rango entre el 50% al 90%.

Los resangrados ocurren en el 15% de los casos en las primeras horas posteriores a la hemorragia inicial [143, 176, 179, 209]. El máximo riesgo se da en las primeras 24 horas posteriores al sangrado [209]. El riesgo de hemorragia recurrente continúa siendo alto en las primeras cuatro semanas, con un riesgo estimado entre el 35% y 40% [176]. Entre uno y 6 seis meses, disminuye gradualmente desde el nivel inicial de 1-2% al día, a un nivel constante anual de aproximadamente el 3%.

El riesgo de resangrado, sin ninguna intervención de aneurismas de la arteria carótida interna, se asocian con un riesgo acumulativo de rotura a los 5 años del 14.5% al 40% dependiendo de la localización. El resangrado después del tratamiento con coils en aneurismas rotos es infrecuente, ocurriendo en el 3% de los casos [45, 370, 457]. Nishioka [325] reportó, la muerte por resangrado en el 25% de pacientes no tratados. Las tasas de resangrado posterior al tratamiento quirúrgico son del 1%, generalmente se dan en el primer año por inadecuada oclusión primaria del aneurisma.

En el estudio ISAT, se encontraron un total de 35 casos (3.3%) de resangrados dentro del primer año posterior al tratamiento con coils, dentro de los que 15 (1.5%) sangraron en los primeros 30 días posteriores al tratamiento [303]. Byrne y cols. [45] encontraron una tasa de resangrado del 1.3% en un grupo de 317 pacientes, lo que es similar a las cifras de Raymond y cols. [373] de (1.1%) y sugieren que éstos sangrados se dan en

aneurismas con oclusión parcial, y las hemorragias más tardías en aneurismas en que se ha demostrado algún grado de recurrencia previo. En la revisión de Naggara y cols. [320] encontraron en aneurismas no rotos un riesgo de resangrado tardío del 0.2%, lo que parece ser similar al riesgo de aneurismas no tratados.

El tratamiento quirúrgico temprano redujo a la mitad la mortalidad en el estudio de Kassel y cols. [210, 211], el resangrado ocurrió en un 13.9% de los pacientes operados entre el día 11 y 14 y en un 5.7% en los operados entre el día 0 y 3.

Los factores de riesgo relacionados con el primer resangrado fueron: oclusión incompleta del aneurisma, localización en la arteria comunicante anterior, hipertensión arterial, tratamiento tardío (“coiling” o clipaje) y la existencia de condiciones clínicas desfavorables.

2.6.10 Tratamiento de aneurismas cerebrales con stent “Flow diverter”

2.6.10.1 Introducción

Los stent diversores de flujo (Flow Diverter- FD) nos brindan una de las más recientes alternativas en el manejo endovascular de los aneurismas intracraneales. Son dispositivos con baja porosidad que ofrecen la reconstrucción endoluminal del vaso parental [129, 267], mediante la producción de trombosis del saco y proveyendo una plataforma para el crecimiento neointimal sobre el cuello aneurismático. El uso de éste dispositivo dentro del vaso produce una curación más anatómica y definitiva de los aneurismas. [206, 322] (Fig. 42).

La necesidad del uso de los stent diversores de flujo (Flow Diverters –FD) surgió basada en el razonamiento de que hay una proporción de aneurismas, que no ha sido posible tratar efectivamente con otras técnicas endovasculares (embolización sacular con coils, técnicas asistidas con stents/balón) o con cirugía [47], para éstos aneurismas complejos o llamados “intratables” en el pasado, estos dispositivos ofrecen una solución constructiva, técnicamente viable y duradera.

La embolización primaria con coils tiene un éxito de aproximadamente el 90%. Una revisión de Ferns y cols. en el 2009 [125], mostró que la recanalización de aneurismas tratados con embolización con coils ocurre en el 20.8% de los casos, requiriendo retratamiento en el 10.3%. Estas altas tasas de recurrencia se encuentran generalmente en aneurismas grandes, gigantes y aquellos con cuellos mayores de 4 mm [184], y se llegan a reportar porcentajes de más del 50% [51, 303], los cuales también se ha visto, que tienen tasas más bajas de oclusión angiográfica inicial (35%) [373].



Figura 42 Aneurisma gigante parcialmente trombosado en el segmento cavernoso de la arteria carótida interna derecha con oclusión aneurismática completa y reconstrucción vascular en el seguimiento angiográfico a los 6 meses

En un reciente estudio, Chalouhi y cols. [62] demostraron altas tasas de recurrencia (39%) y retratamiento (33%) para aneurismas grandes y gigantes tratados con coils, con unas tasas de recurrencia de el 54.5% después de el primer retratamiento con coils y de el 53.3% después de el segundo tratamiento.

Hay otro grupo de aneurismas, que no son susceptibles de embolización con coils, sea por razones anatómicas y/o morfología del aneurisma (por ejemplo, aneurismas fusiformes, displásicos, disecantes que generalmente son de cuellos anchos) y que en el pasado se trataban con técnicas asistidas con stent, oclusión del vaso parental o quirúrgicamente para los cuales también ha surgido como una buena opción el tratamiento con diversores de flujo [38].

Sin embargo, no es apropiado comparar resultados de reportes de aneurismas tratados con coils y con FD, porque se entiende que éstos últimos son los no indicados para tratamiento convencional con coils por su complejidad [47].

2.6.10.2 Proceso de reconstrucción vascular

La reconstrucción del vaso parental en la oclusión aneurismática producida por el FD ocurre en un período de días a meses a través de la secuencia siguiente:

1. Efecto mecánico:

Es la alteración inmediata del flujo. Con el stent posicionado, el flujo de entrada y de salida del aneurisma se redirecciona con un vector primario de flujo a través de la arteria parental anatómicamente reconstruida. Aunque el aneurisma se siga llenando de contraste, las fuerzas de estrés de la pared y el flujo intra-aneurismático se han disminuído en este momento [244] (Fig. 43).

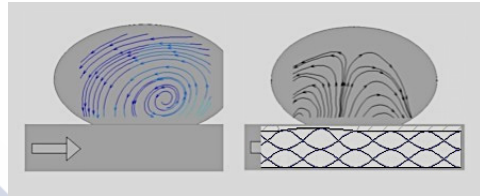


Figura 43 Efecto mecánico

2. Efecto fisiológico: Trombosis aneurismática (días o semanas):

La alteración del flujo aneurismático crea un ambiente propicio para la trombosis, cuando se completa éste proceso se visualiza una oclusión angiográfica completa. La tasa de trombosis depende del tamaño del aneurisma, localización y grado de cobertura del cuello aneurismático. Clínicamente, el efecto masa local o los cambios inflamatorios secundarios a la trombosis que se producen en esta etapa pueden producir empeoramiento de los síntomas existentes o nuevos síntomas en los pacientes (ej. cefalea, neuropatía de pares craneales), lo cuál se maneja con esteroides con mejoría en la mayoría de los casos [244] (Fig.44).



Figura 44 Efecto fisiológico

3. Efecto biológico: Endotelización y reabsorción del trombo (meses).

Después de producirse la trombosis completa, la plataforma creada se endotelializa, lo que forma un sello biológico permanente a través de la interfase aneurisma-arteria parental, proporcionando funcionalmente un puente entre los segmentos normales

proximal y distal de la arteria parental. Cuando el aneurisma está completamente excluido de la circulación, el trombo intra-aneurismático se empieza a reabsorber y la masa aneurismática completa colapsa con la consecuente reconstrucción vascular. Los síntomas clínicos producidos por el efecto masa o la pulsación de la etapa anterior generalmente resuelven en éste punto [244] (Fig. 45).

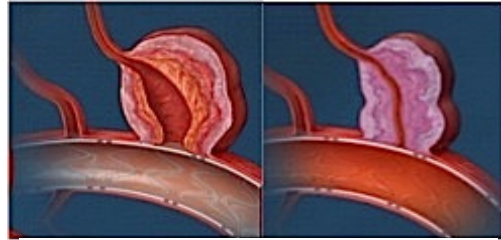


Figura 45 Efecto biológico

2.6.10.3 Características de los dispositivos “flow diverter”

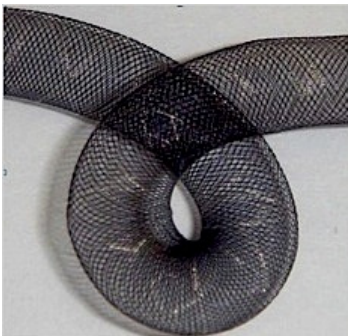


Figura 46 Silk “flow diverter”

Los FD son dispositivos trenzados contruídos con forma de stent, con baja porosidad y alta cobertura metálica, son desplegados a través de un microcatéter posicionándolos para hacer un puente sobre el cuello del aneurisma, extendiéndolo entre la parte proximal y distal normal del vaso.

Los aneurismas se rellenan por la trayectoria de los vectores de flujo de entrada y salida, y las ramas regionales se llenan sobre la base de una caída de la presión, de arterial a venosa. Los gradientes de presión conducen el flujo a través de las ramas y mantienen su permeabilidad a pesar grados sustanciales de cobertura metálica que producen los dispositivos sobre sus ostium. Los diversores de flujo óptimamente diseñados son de una porosidad que induce eficientemente a la oclusión del aneurisma, mientras que al mismo tiempo que permite de forma fiable la permeabilidad de las ramas regionales cubiertas por el stent (idealmente se busca baja porosidad y alta densidad del poro).

Con estos dispositivos, el operador hasta cierto grado, puede personalizar el grado de cobertura de área de superficie metálica durante el procedimiento, mediante la aplicación de tensión variable al microcatéter durante el despliegue, dando compresión de la malla sobre los segmentos del vaso parental, pero por otro lado, esta maniobra también causaría heterogenicidad en la porosidad a lo largo del dispositivo [244]. Una adecuada técnica de despliegue es fundamental, una inadecuada aposición con la pared puede producir disminución del flujo, formación de trombos en la interfase, seguido de

eventos tromboembólicos y posteriormente potenciales oclusiones incompletas, para intentar solucionarlo se puede usar un balón de angioplastia.

En cuanto a las características particulares de cada dispositivo divisor de flujo, el stent Silk + (Balt, Montmorency, France) (Fig. 46) y el Pipeline Embolization Device (PED; Covidien, Mansfield, MA), que son los dispositivos que llevan más tiempo en uso, tienen ambos 48 hilos para todos los diámetros disponibles y se ha dicho que esto provoca que los dispositivos con diámetros más grandes tengan menor densidad de poro lo que puede condicionar menores tasas de oclusión aneurismática en el seguimiento, por lo cuál un divisor de flujo de más reciente aparición, el Surpass (Stryker



Figura 47 Uso de coils coadyuvantes en el tratamiento de un aneurisma basilar grande

Neurovascular, Fremont, CA) hace cambios para intentar mantener la densidad del poro constante y aumenta en el diseño a 96 hilos para sus dispositivos de diámetro más grande, y así ofrecer tratamientos exitosos con un solo dispositivo manteniendo controlada la porosidad, sin aumentar el riesgo de oclusión de ramas arteriales realizando telescopaje de dispositivos [100].

Los reportes de las tasas de oclusión varían entre un 52% a >90% para el PED [134, 323, 397, 441], y para el Silk+ la oclusión aneurismática a 6 meses varía entre 68 y el 86% [27, 265, 340, 471], con el Surpass hay reportes del 94% [100] y con el FRED de un 100% [354], este último con muy pocos casos en su serie [105, 354].

Para aumentar las tasas de oclusión, algunos operadores telescopan los dispositivos (más frecuente con uso del PD), sobre todo en aneurismas muy grandes o de cuello muy ancho, y así aumentan la densidad del poro. Pero esto también produce que la porosidad y la densidad del poro no puedan ser controlados en las zonas de superposición, por lo

tanto, el efecto divisor de flujo en los segmentos solapados del stent no puede ser determinado y se ha visto en estudios con aorta de conejo que al telescopar los dispositivos se pueden producir oclusiones inadvertidas de pequeñas ramas arteriales o perforantes [206, 422]. En el caso del stent Silk +, la casa comercial recomienda desplegar un stent Leo+ (Balt, Montmorency, France) antes del Silk + para dar más estabilidad o aumentar el efecto divisor del flujo, lo cual también podría tener influencia sobre la densidad del poro. Los resultados experimentales sugieren, que una alta y constante densidad del poro en toda la longitud del cuello aneurismático produciría una más eficiente diversión del flujo y una oclusión aneurismática duradera [399].

Con éstos dispositivos se podrían posicionar coils previos al despliegue del stent, si se requiere (Fig. 47). El uso de coils adicionales como se ha descrito para aneurismas grandes o rotos agudamente con la intención de inducir trombosis intrasacular temprana, se ha encontrado que no se asocia con un aumento de las tasas de oclusión aneurismática, pero se ha descrito el uso de coils en aneurismas grandes y gigantes para evitar la rotura aneurismática tardía como complicación, pero no se ha comprobado su efectividad [441].

La visibilidad fluoroscópica es mejor con los dispositivos más recientes (Surpass y Fred). El stent FRED (MicroVention, Tustin, California, USA) ofrece como ventaja, la habilidad del dispositivo de mantener su diámetro interno, disminuyendo el riesgo de plegamiento en zonas tortuosas como el sifón carotídeo y la experiencia que se ha tenido es que tiene pocas dificultades de despliegue, respecto a lo encontrado con los otros divisores de flujo, pero con éste dispositivo aún hay poca experiencia [105].

Otra de las ventajas generales con el uso de estos dispositivos es que se evita la manipulación intra-aneurismática reduciendo así el riesgo de rotura, también se dice que al no usar coils se pueden evitar el empeoramiento de los síntomas producidos por el efecto masa, pero contrariamente, los cambios inflamatorios producidos por la trombosis aneurismática podrían causar edema perianeurismático y empeoramiento transitorio de los síntomas, por lo cual este punto es relativo.

Sin embargo, aparte de las características de diseño del stent, hay mucha variabilidad en cuanto a las características anatómicas del aneurisma e individuales de cada paciente, lo que sumado a la experiencia del operador, es lo que influenciará el resultado final.

2.6.10.4 Evidencia experimental de los “flow diverters”

En los últimos 20 años muchos investigadores se han centrado en el concepto de tratar aneurismas solo con un stent, que produzca trombosis sacular y mantenga la permeabilidad del vaso parental y sus ramas.

Hay muchos estudios hechos *in vitro* [253] e *in vivo* con conejos [206, 399] y perros [472], además de múltiples modelos computacionales con técnicas de simulación de dinámica de fluidos usados para estudiar la hemodinámica de los aneurismas tratados con stent [297, 461].

Wakhloo y cols. en 1994 [472] demostraron en un modelo canino, la viabilidad de desplegar stents en aneurismas experimentales en pequeñas arterias, provocando su oclusión y la permeabilidad del stent a largo plazo con ausencia de complicaciones tromboembólicas. Luego demostraron el crecimiento neointimal en la superficie interna del stent con distintos patrones de crecimiento posiblemente dados por el estrés de cizallamiento de la pared.

Posteriormente, con las mejoras en la navegabilidad de los dispositivos se abren nuevos caminos en el tratamiento de aneurismas intracraneales, al principio los dispositivos tenían alta porosidad y el efecto divisor del flujo era poco, por lo que los stent se usaban más como un dispositivo coadyuvante en el tratamiento con coils [235, 236]. Más tarde, estudios *in vitro* mostraron que la porosidad y las condiciones hemodinámicas locales tienen un papel importante en el desacoplamiento del flujo entre el saco aneurismático y el vaso parental [97, 254, 454]. La meta era diseñar dispositivos con baja porosidad y alta densidad del poro para ocluir aneurismas, porque se encontró que usando stents con baja porosidad se reduciría el 90% del flujo inicial en el saco aneurismático [1, 216, 254]. Otros estudios *in vitro* e *in vivo* confirmaron que una porosidad del 70% y una alta densidad del poro son efectivos para la reducción del flujo en el aneurisma manteniendo permeables las pequeñas ramas [206, 216, 472].

Estos modelos también han sido importantes en el estudio del comportamiento del flujo en las curvaturas, que se asemejaría más a la anatomía humana, en las cuales el flujo es

menor en la superficie interna de la pared que en los ubicados en la curvatura externa del vaso parental [217, 288].

En series experimentales con conejos [205, 206] se demostraron altas tasas de oclusión aneurismática completa, con permeabilidad del vaso parental y sus ramas. En el análisis histopatológico mostraron neointima cubriendo los hilos del stent y el cuello aneurismático, con permeabilidad de las ramas y posterior disminución del tamaño del saco aneurismático.

Se demostró también experimentalmente, que el flujo de las arterias perforantes que presentan coberturas de su área de entrada del 90% solo tiene una disminución de un 10% de su flujo [10, 413].

En un estudio reciente [208], se encontró en experimentos in vivo con conejos, que adicional a las consideraciones hemodinámicas, una óptima aposición con la pared vascular del dispositivo es la clave para el proceso curativo, porque el músculo liso y las células endoteliales que crecen sobre la malla del stent, son las que proveen la exclusión final definitiva del aneurisma. Sus resultados sugieren que la endotelización que produce el divisor de flujo, es más importante que la formación del trombo en el saco para la completa oclusión aneurismática.

Todos estos estudios nos han permitido conocer y entender mejor las propiedades físicas y funcionales de los stent divisores de flujo, lo que es muy útil, mientras con la experiencia logramos sacar nuevas conclusiones de la práctica clínica. La limitación que tienen éstos estudios es que no podemos hacer equivalencias con la complejidad del sistema vascular craneocervical humano y su gran variabilidad individual.

2.6.10.5 Selección de aneurismas para tratamiento con “Flow diverter”

Los aneurismas complejos, aquellos con tamaño grande o gigante (> 10 mm), de cuello ancho, morfología displásica o fusiforme, que tienen alto riesgo de recurrencia después de tratamiento endovascular o quirúrgico, o aquellos con características anatómicas que hacen que los tratamientos convencionales quirúrgicos o endovasculares sean muy difíciles técnicamente o “imposibles”. Para éstos aneurismas, los divisores de flujo ofrecen un tratamiento constructivo, viable técnicamente y duradero, para muchos de estos casos (Fig. 48). Pero debemos tener algunas consideraciones especiales [244].

En aneurismas cavernosos que provoquen dolores por neuropatía intratables o con neuropatía óptica progresiva, son una muy buena opción los FD. Los aneurismas localizados por fuera de la distribución de la carótida proximal, particularmente los de circulación posterior, se

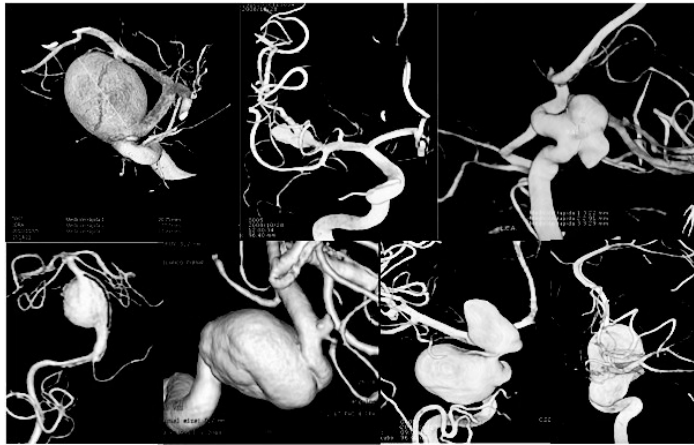


Figura 48 Aneurismas de morfología compleja elegidos para tratamiento con silk “flow diverter”

han asociado con tasas más altas de complicaciones periprocedimiento y pobres resultados clínicos. También se han asociado con pobres resultados clínicos aquellos aneurismas de circulación anterior distal y de circulación posterior que tienen vasos piales o están en bifurcaciones mayores [45]. La incorporación de ramas en el aneurisma se ha asociado con permeabilidad aneurismática, crecimiento progresivo y ocasionalmente rotura tardía, de hecho algunos autores, recomiendan ocluir con coils la rama si es posible y seguro, para así evitar el flujo intra-aneurismático continuo que impide la oclusión completa [244].

En el caso de pacientes con edad avanzada, que generalmente se asocian con una anatomía de la carótida cervical más hostil y con más enfermedad ateromatosa vascular, si los aneurismas se encuentran en zonas difusamente ateromatosas, principalmente los que ya han tenido síntomas isquémicos primarios relacionados con enfermedad progresiva de los vasos perforantes, casi siempre no tienen buenos resultados con el tratamiento con FD y existe mucho más riesgo de oclusión de ramas perforantes. Mientras que pacientes jóvenes, con buena apariencia anatómica de los vasos, tienen un mejor remodelamiento vascular después del tratamiento con FD.

Los aneurismas asintomáticos extradurales, independiente de su tamaño, tienen poco riesgo para el paciente y tampoco serían candidatos apropiados para el tratamiento con diversores de flujo [244].

Siempre hay que recordar que éste tratamiento requiere la toma de medicación antiagregante plaquetaria por largos períodos por lo cual preguntar a los pacientes sobre posibles contraindicaciones como trastornos de la coagulación, resistencia a

medicaciones antiplaquetarias si las conoce, que requieran anticoagulación permanente (ej, fibrilación auricular), que sea capaz de cumplir con la toma de la medicación o que tenga previstos procedimientos invasivos en los cuales no pudiera estar con antiagregación.

2.6.10.6 Profilaxis contra eventos tromboembólicos

El despliegue de stents puede causar trombosis local vascular y tromboembolismo por lo cual se requiere administrar al paciente profilaxis con medicamentos antiagregantes plaquetarios. En este tema los primeros estudios publicados son con stent coronarios, Harnek y cols. en 1999 [163] encontraron por microscopía electrónica, que el daño de la pared vascular por el despliegue de stents y por la angioplastia percutánea en un modelo animal de cerdo (usando stent sobredimensionados en un 30%), produce una destrucción endotelial de un 50-90% con la angioplastia sola, dependiendo del ancho de las celdas, el acortamiento del stent y la magnitud de la estenosis, lo que podría ser tenido en cuenta en neurointervencionismo [405]. La respuesta celular al daño vascular es compleja y comprende fases de formación del trombo, inflamación, proliferación, deposición de colágeno y remodelación, por lo cual el efecto trombogénico se mantiene de 1 a 3 meses y la alteración del flujo sanguíneo promueve aún más la activación celular y la activación plaquetaria [114].

En un estudio más reciente Kolandaivelu y cols. en 2011, comparan la trombogenicidad temprana de distintos tipos de stent usando experimentos in-vivo y ex-vivo en los cuales los animales toman aspirina y clopidogrel en su dieta y se encontró a parte del factor protector de algunos stent cubiertos (polímeros/drogas), una alta influencia de la malposición del stent en la formación del coágulo, especialmente cuando hay menor distancia entre el espesor de las hebras y cuando las hebras son más gruesas, estos efectos se potencian si se solapan dos o más stents.

Es muy importante tener en cuenta el beneficio de prevenir las complicaciones tromboembólicas y conocer el incremento del riesgo de sangrado iatrogénico intra o extracraneal. Esta profilaxis es preferible administrarla días previos al procedimiento con dos medicamentos antiagregantes, aunque existen pautas con dosis de carga intraprocedimiento, si se requiere. Cada centro tiene sus pautas, hay distintos protocolos donde usan el ácido acetilsalicílico (aspirina) más una de las tienopiridinas (Clopidogrel, Ticlopidina, Prasugrel o Tricagrelor).

La Aspirina es un inhibidor de la prostaglandina H sintetasa que es precursora del tromboxano A2 y provoca inhibición de la vía de la ciclo-oxigenasa 1. La acción antiplaquetaria de la aspirina inicia progresivamente a los 40-60 minutos de la administración de una dosis de 75-100 mg y el efecto es irreversible, la actividad plaquetaria normal se recupera 7 días después de su suspensión.

El Clopidogrel es administrado vía oral, es un profármaco que es activado en el hígado por la enzima citocromo p 450, incluyendo la CYP2C19 que inhibe la agregación plaquetaria, y su acción es inhibir la unión del ADP (adenosin difosfato) a su receptor plaquetario P2Y12 y su activación subsiguiente del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP. Su inicio de acción se ha descrito que es después de 2 horas pero es lento. La Aspirina y el Clopidogrel tienen un efecto sinérgico y su asociación generalmente produce una eficaz actividad antiagregante plaquetaria [32].

Los protocolos de uso más frecuentes son 300 mg de aspirina y 75 mg de clopidogrel diarios, 3-5 días previos al procedimiento. Hay un régimen corto de 300 mg de cada fármaco 1-2 días previos al procedimiento, y para dosis de carga se usan dosis de 300-600 mg de clopidogrel el día antes del procedimiento o también se ha usado 500 mg a 1gr de ácido acetilsalicílico vía venosa, en el momento de realizar el procedimiento.

La antiagregación debe ser mantenida posterior al tratamiento con dosis de aspirina de 75-300 mg y de clopidogrel de 75 mg por día, por un período de 3-6 meses según protocolos. Hay autores que recomiendan mantener la medicación antiagregante hasta obtener la oclusión aneurismática completa, y otros dependiendo de la complejidad del aneurisma y de la longitud del segmento tratado. Hay quienes mantienen la aspirina indefinidamente, pero no hay un consenso definitivo en este tema [244].

Se ha descrito resistencia a ambos tipos de antiagregantes (aspirina y clopidogrel). Existen variaciones individuales para la dosis efectivas de antiagregantes plaquetarios para lo cual se realizan test de medida de la actividad plaquetaria, para detectar la resistencia especialmente para el clopidogrel, que varía de un porcentaje de pacientes con resistencia del 15% al 26.2 % en la literatura [101]. También hay que tener en cuenta que hay casos de pacientes con excesiva respuesta al medicamento que tienen mayor predisposición a sangrados y que se debería ajustar la dosis.

La federación mundial de Neurorradiología Intervencionista y Terapéutica (“World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology”-WFITN-) publicó sus recomendaciones sobre el uso de heparina intraprocedimiento (inhibidor del factor Xa de la cascada de la coagulación). Dosis intraprocedimiento de heparina de 5000U (en un rango de 3000 a 5000 UI o 70 UI/Kg), seguido de una perfusión continua de 1000 U/hora (20-40 UI/Kg/h), tratando de mantener el ACT (tiempo de activación del coágulo) entre 200 y 300 sg. para alcanzar dosis terapéuticas y evitar eventos tromboembólicos.

Aunque en la práctica muchos no usan la perfusión, según reportes solo la usan un 69 % de los intervencionistas [180].

2.6.10.7 Resultados clínicos

El seguimiento clínico después del tratamiento endovascular, depende al igual que en la cirugía, del estado clínico inicial del paciente.

Se realiza una exploración neurológica completa basal previa al procedimiento, otra en el post-procedimiento inmediato y al alta, si no hay ningún evento especial, se hacen revisiones al mes, a los 6 meses y al año del tratamiento, posteriormente de acuerdo con los resultados de cada caso.

La escala más usada y sencilla de valoración clínica, es la de Rankin modificada [31, 367] (Tabla 1). Se valoran cambios, mejoría o empeoramiento de los síntomas, considerándose resultados favorables puntuaciones de escala modificada de Rankin (mRS) de 0 a 2.

Escala de Rankin Modificada	
0	Ningún síntoma
1	Sin discapacidad significativa a pesar de los síntomas
2	Discapacidad leve
3	Discapacidad moderada
4	Discapacidad moderada/severa
5	Discapacidad severa
6	Muerte

Tabla 1 Escala de Rankin modificada

En un reciente estudio de Chalouhi y cols. [58] encontraron una similar proporción de pacientes con resultados favorables (mRS de 0-2) en el grupo de pacientes tratados con coils y con “flow diverter” (94% vs 92%) y refería como factores que influyen los resultados clínicos la edad, el sexo, la localización aneurismática, el tipo de tratamiento y las complicaciones que se presenten, pero en el análisis multivariable ninguno de estos fué predictor de pobres resultados.

En otro estudio realizado por Piano y cols. [340] con 101 pacientes, se obtienen resultados favorables en un 84% de los pacientes con mRS de 0, 14% con mRS de 1-2 y solo un 2% de pacientes con incapacidad moderada o severa. Solo ocurrió empeoramiento clínico transitorio en un paciente con un aneurisma gigante del segmento cavernoso de la carótida interna, que presentó parálisis del VI par y ptosis.

2.6.10.8 Resultados angiográficos

No hay protocolos oficiales establecidos para el estudio de los aneurismas posterior al tratamiento con stents diversores de flujo.

La angiografía convencional es el mejor método para valorar la oclusión del aneurisma y la permeabilidad del vaso parental y sus ramas principales.

La angiografía por Tomografía Computarizada (ATC) y la Resonancia magnética (RMN) permiten también valorar la permeabilidad del vaso parental, son útiles para

mostrar los cambios del tamaño del aneurisma, del parénquima adyacente y del coágulo. Las secuencias angiográficas tienen la posibilidad de reconstrucciones para una mejor valoración. Los aneurismas grandes y gigantes se consideran estables y completamente ocluidos, solo si han perdido el inicial aumento de la señal de resonancia en T1 y T2, la alta señal esta asociada con trombosis reciente y trombo intrasacular no organizado, por lo cual se deberían realizar controles con RMN hasta que resuelva el trombo.

El tiempo en el que se realizan las pruebas y sus resultados angiográficos son directamente proporcionales al tiempo que ha transcurrido desde el tratamiento, e inversamente proporcional al uso de antiagregantes plaquetarios, aunque hay desacuerdos en este último punto.

Generalmente el protocolo incluye un control angiográfico a los 6 meses, otro al año y uno final a los 2 años después del tratamiento, si no surgen nuevos eventos y hay oclusión aneurismática completa. Pero el control depende de los protocolos de cada institución.

Si hay oclusión angiográfica completa en el control al año, en la mayoría de los casos los siguientes controles se harán por ATC o RMN en lo posible.

Actualmente hay varias escalas para clasificar el resultado del seguimiento tras el tratamiento de aneurismas con FD como son, la escala de Kamran (Fig. 49), creada por la Unidad de Investigación Neurovascular y Neuroradiológica de la universidad de Oxford [207], fué diseñada para valorar los resultados angiográficos post-implantación del stent divisor de flujo utilizando 5 puntos en la valoración del grado de oclusión en aneurismas saculares y fusiformes, y tres en la valoración de la arteria parental.

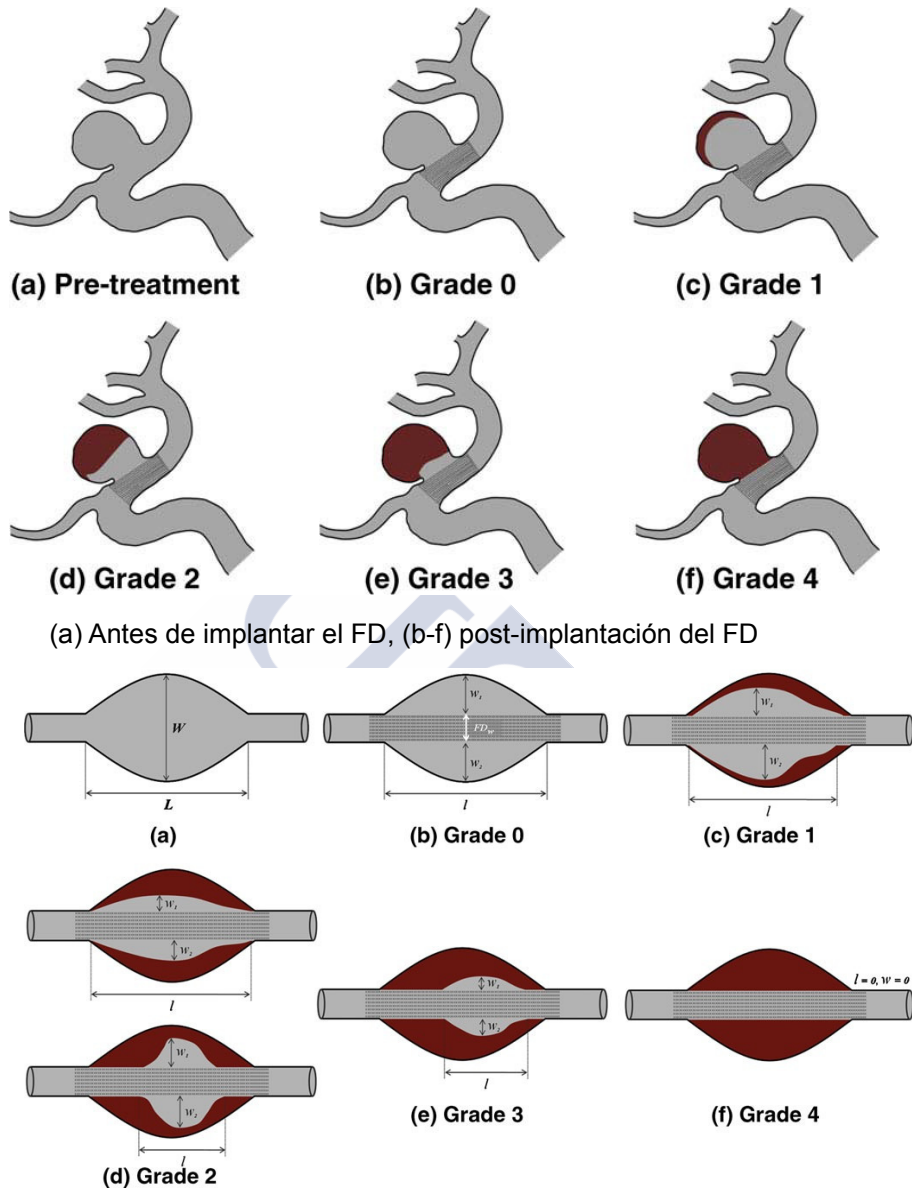


Figura 49 Clasificación de Kamran. Gráficos tomados del artículo “Assessment of angiographic outcomes after flow diversion treatment of intracranial aneurysms: a new grading schema”. Kamran y cols. 2011

Otra escala es la clasificación modificada de Raymond (“oclusión completa”, “cuello residual” o aneurisma residual”) donde los grupos de “oreja de perro” y “cuello residual” fueron combinados con el grupo de “aneurisma residual” respecto a una clasificación previa [371] (Fig. 50).



Figura 50 Escala de Raymond- Roy

La escala de OKM [331] valora las fases arterial capilar y la fase venosa, se tienen en cuenta dos variables que son el volumen de relleno de contraste y la estasis del contraste. El llenado aneurismático se gradúa como:

- A. Completo (>95%)
- B. Incompleto (5-95%)
- C. Cuello remanente (<5%)
- D. No relleno (0%)

El grado de estasis se determina por el tiempo de lavado del contraste en el saco aneurismático definido por las fases del angiograma:

- 1. No estasis (lavado en la fase arterial antes de la fase capilar)
- 2. Estasis Moderada (lavado antes de la fase venosa)
- 3. Estasis importante (el contraste persiste en en el aneurisma en la fase venosa y después).

Lo anterior da 10 posibles grados, combinando los grados de llenado aneurismático con los de estasis on excepción del grado D (no relleno).

Por ejemplo A1, A2, A3, B1, etc. La escala se debe realizar previa y posterior al tratamiento.

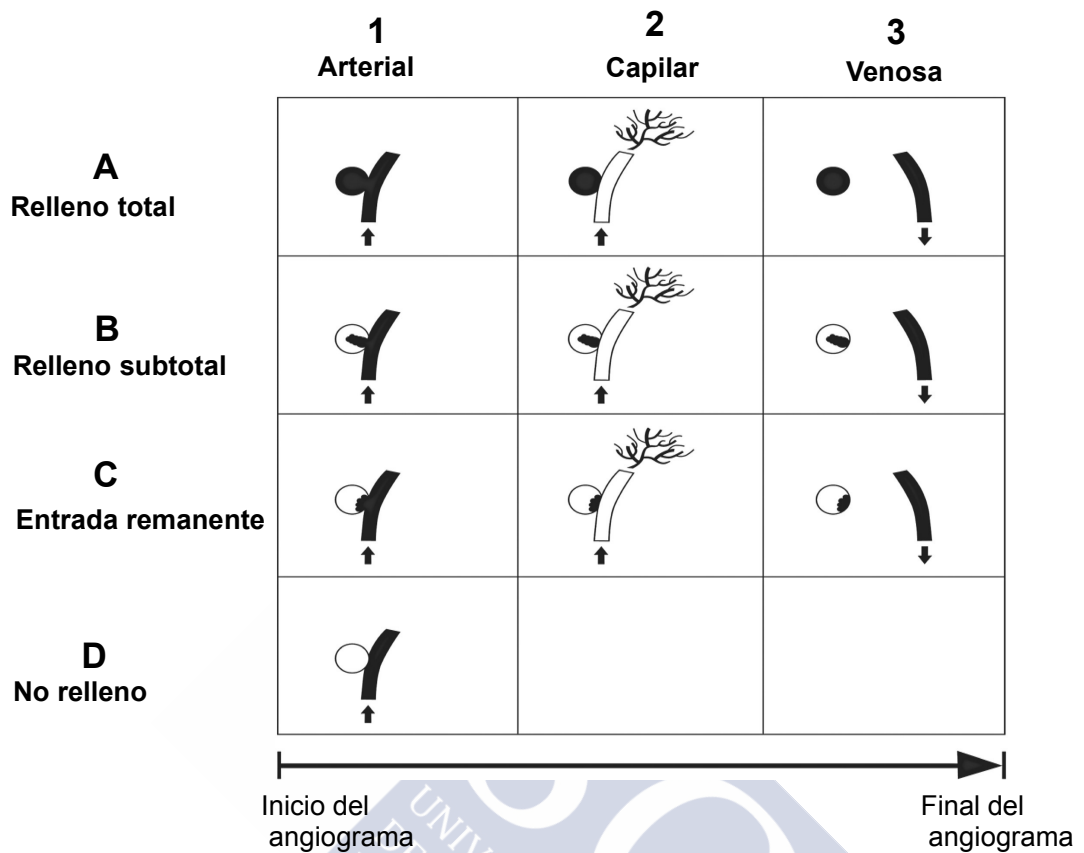


Figura 51 Escala OKM. Gráficos tomados del artículo "A novel grading scale for the angiographic assessment of intracranial aneurysms treated using flow diverting stents". O'Kelly y cols. 2010

2.6.10.9 Complicaciones con el uso de los "flow diverter"

Aunque el tratamiento de aneurismas intracraniales con diversores de flujo es una técnica prometedora, estos son unos dispositivos relativamente nuevos, con eventos y complicaciones relacionadas con el procedimiento que están siendo cada vez mejor descritos y estudiados, se espera que estos eventos disminuyan con el ascenso en la curva de aprendizaje y la mejora de los dispositivos iniciales.

Los riesgos son muchos comunes a los que se tienen en general con los procedimientos neuroendovasculares.

A) Eventos tromboembólicos e isquémicos:

La alta cobertura metálica de estos dispositivos es un factor de riesgo para eventos tromboembólicos. Los ictus isquémicos en territorios arteriales por trombosis de la arteria parental o del stent y el infarto en el territorio de ramas perforantes, se han descrito con el uso de FD.

Para el ictus isquémico se reportan tasas del 6%, con un 5% de eventos tempranos y un 3% de eventos tardíos, con cifras más altas para aneurismas de circulación posterior y aneurismas grandes /gigantes. El infarto de territorio de ramas perforantes no es infrecuente, y en ciertos casos con consecuencias devastadoras, con tasas que alcanzan el 3% [38].



Figura 52 Oclusión del origen de la arteria carótida interna tras tratamiento con FD

La oclusión del vaso parental puede darse temprana o tardíamente y sus consecuencias dependen de la compensación por la circulación colateral que se obtenga, en ocasiones se ha relacionado esta complicación con la no adherencia al tratamiento antiagregante (Fig. 52). Las tasas de ocurrencia de oclusión vascular varían entre el 0 y el 19% [27, 246, 265, 274, 340, 471].

Se ha descrito que el trombo se forma en la malla del stent, permitiendo su oclusión y/o la del vaso parental o eventos tromboembólicos distales [343] (Fig. 53). En ocasiones el inicio de la formación del trombo se da por un flujo lento ocasionado por un mal posicionamiento del dispositivo en el despliegue, lo cual debe ser resuelto con angioplastia con balón y fármacos fibrinolíticos si es el caso.

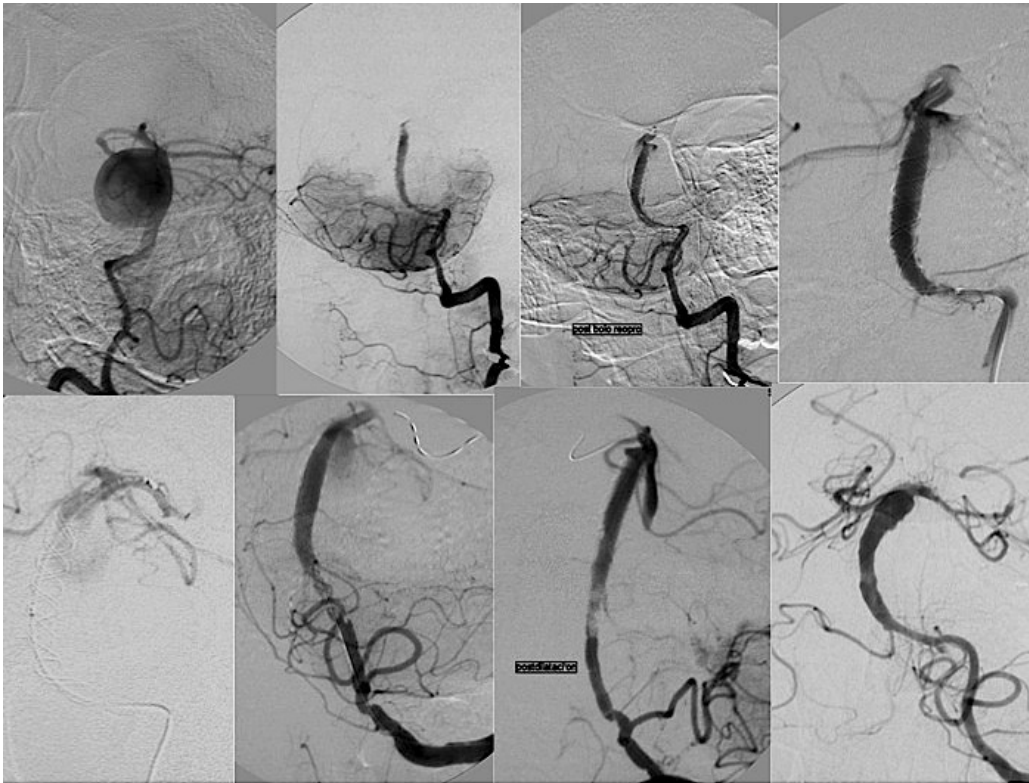


Figura 53 Trombosis del stent Silk + FD a los 15 minutos de la implantación, se maneja con fármacos fibrinolíticos (Abciximab) y dilatación del stent con balón de angioplastia, con posterior repermeabilización vascular sin consecuencias clínicas.

Probablemente las tasas de eventos más altas para aneurismas de tamaño grande o gigante, sean debidas a que en ocasiones se requieren varios dispositivos para lograr la oclusión y que el tiempo de procedimiento es mayor [38].

Kulcsar y cols. [229], con una serie de 12 pacientes con aneurismas de la arteria basilar tratados con FD donde en todos los casos el dispositivo cubría al menos un tercio de la arteria basilar, encuentran que al final del procedimiento todos los vasos angiográficamente visibles eran permeables, excepto en un paciente, que la arteria cerebral posterior proximal no se rellenaba bien pero el paciente estuvo asintomático, porque tenía un adecuado flujo colateral por el sistema de la arteria comunicante posterior.

Las ramas arteriales críticas, como la oftálmica, coroidea anterior, la comunicante posterior, la cerebelosa anteroinferior y la cerebelosa superior, se ha reportado que

permanecen permeables con el uso de los FD [113], pero aún no hay conclusiones definitivas por el poco número de casos estudiados. En cuanto a permeabilidad de las pequeñas ramas perforantes el resultado es incierto [237]. Van Rooji y cols [464], observaron oclusión de arterias perforantes al telescopar dos PED, probablemente secundario al aumento de la cobertura metálica de las pequeñas ramas perforantes de la arteria cerebral anterior, con un pobre resultado clínico. Nelson y cols. [323] también reportan un infarto de los ganglios basales izquierdos secundario a telescopar dos PED en el segmento M1 de la arteria cerebral media, la cual tenía desplegado un stent Neuroform previo, por lo cual no recomiendan solapar stents en donde se ubiquen ramas perforantes de áreas elocuentes [323]. Hay otros estudios, donde se han usado varios dispositivos sin complicaciones como los reportados por Fiorella y cols. [129] y Fischer y cols. [134], donde ya entrarían a valorarse otros factores asociados al resultado, como edad de los pacientes y fenómenos arterioscleróticos. En el estudio de De Vries y cols. [100], donde se usa el dispositivo Surpass, se cubren 56 ramas arteriales en 30 pacientes (15 oftálmicas, 13 comunicantes posteriores y 12 coroideas anteriores), en el seguimiento a los 6 meses 2 (13%) de las oftálmicas y 4 (31%) de las comunicantes posteriores habían perdido su flujo anterógrado, pero sin síntomas neurológicos por mantener adecuado flujo por vasos colaterales.

En el manejo de las complicaciones tromboembólicas intraprocedimiento se emplean fármacos fibrinolíticos, como inhibidores del receptor GPIIb/IIIa (Abciximab, Tirofiban y Eptifibatide) con recuperación de la permeabilidad en aproximadamente un 80% de los casos [42, 381] o también se ha usado la Uroquinasa (activa el paso de plasminógeno a plasmina, que hidroliza las redes de fibrina) con tasas de repermeabilización del 53% [89].

B) Eventos hemorrágicos:

Se han reportado casos de hemorragias tempranas y tardías, como complicación del tratamiento con FD. Hay series con pocos casos y reportes de caso de hemorragia intracerebral espontánea en el período periprocedimiento, la hemorragia puede ser debida a rotura del aneurisma o del vaso parental por causas iatrogénicas intraprocedimiento. También se han reportado hemorragias parenquimatosas de aneurismas tratados con FD entre los días 1 y 7 posteriores al procedimiento y en una

serie se observó esta complicación en 4 de 47 pacientes, que no son explicables como perforaciones intraprocedimiento [91].

La hemorragia espontánea es exacerbada por el uso de antiagregantes plaquetarios. El sangrado extracraneal también puede ser causa de morbilidad claramente atribuible a la antiagregación [46]. El estudio MATCH muestra que el uso de aspirina en combinación con clopidogrel aumenta el riesgo de sangrados mayores en pacientes con isquemia aguda o episodios isquémicos transitorios en comparación con el uso de solo clopidogrel (2.6% vs 1.3%) [106, 336].

- Rotura aneurismática posterior al tratamiento con divisores de flujo:

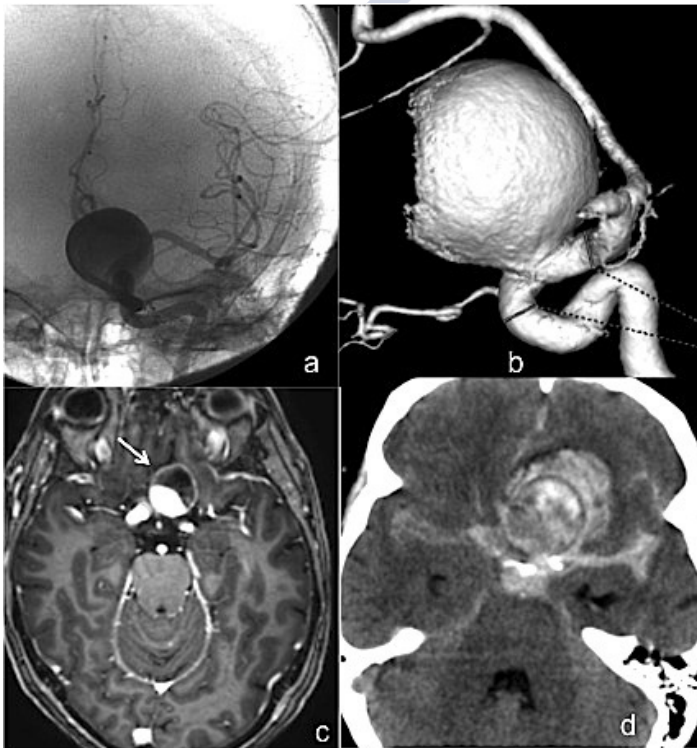


Figura 54 Aneurisma sacular gigante en el segmento paraoftálmico de la arteria carótida interna (a y b), con sangrado subaracnoideo y perianeurismático por rotura del aneurisma al 6to día posterior al tratamiento con Silk+ FD (d), en la imagen de RMN (c) se evidencia el realce de la pared aneurismática un día previo a la rotura

La causa subyacente de la rotura aneurismática posterior al tratamiento con divisores de flujo no está clara, pero cuando ésta ocurre es usualmente catastrófica, causando la muerte en 4 de 5 pacientes [113] (Fig 54).

Se han propuesto dos mecanismos, que son la teoría hemodinámica y la teoría inflamatoria.

La teoría hemodinámica sugiere que se produce un mecanismo valvular no favorable, en el cual, está aumentado el flujo

de entrada y/o suprimido el flujo de salida lo que causa la rotura aneurismática [53].

Kulcsár y cols. sugieren otra explicación a ésta teoría, afirman que los efectos

hemodinámicos se deben básicamente a alteraciones en el flujo normal, lo que implica conceptos como “flujo dirigido por la inercia” (cuando el flujo arterial apunta dentro del saco aneurismático) y el “flujo dirigido por cizallamiento”. Los efectos que se producen en cada caso tras desplegar un FD dependen de éstos cambios locales del flujo, que son gobernados principalmente por la geometría del vaso parental y la morfología del aneurisma. El aumento del estrés por las alteraciones del flujo en áreas que no estaban previamente sometidas a tensión juega un importante rol en la rotura aneurismática.

La teoría inflamatoria se refiere al proceso de formación del trombo. Normalmente al producirse el estancamiento del flujo sanguíneo se produce un trombo rojo, que va progresando hacia la fase de trombo blanco en el proceso de organización del trombo. El trombo rojo contiene enzimas proteolíticas (ej. elastasa) y leucocitos, es así como una prolongación de ésta fase, con una gran cantidad de trombo inestable dentro del aneurisma, puede producir la reacción inflamatoria que causa la desintegración de la pared aneurismática, con la subsecuente rotura. Se dice que no se logra la organización de éste trombo probablemente por el rápido estancamiento del flujo que se produce tras el posicionamiento del stent [230, 458].

Se han propuesto otras hipótesis, como son la posible migración del FD con redirección del flujo hacia el interior del saco aneurismático [79, 113] o que hay localizaciones anatómicas que predisponen por tener mayor incidencia de flujo.

Debido a que el sangrado aneurismático es raro después de embolización con coils, en donde el trombo es generalmente estable con cicatrización y remodelación reversa de la pared, se ha sugerido que los aneurismas más grandes deben ser tratados con coils adyuvantes para aumentar el efecto divisor del stent y mejorar la estabilidad del trombo [230].

El estudio multicéntrico retrospectivo de análisis de roturas tardías tras FD publicado en el 2012 (RADAR) [231], reportan que en el grupo de aneurismas mayores de 10 mm, el riesgo de roturas tardías es del 2.1% (aneurismas mayores de 24 mm son los de mayor riesgo), mientras que para todo el grupo estudiado la incidencia es del 1%. Como factores que influyen en el proceso de curación relacionan el tipo de FD, la geometría del vaso parental, el tamaño y morfología del aneurisma y el uso de antiagregantes.

Concluyen que la eficacia de la diversión del flujo en prevenir la rotura aneurismática es del 99% en general y del 98% para aneurismas mayores de 10 mm. Turowski y cols [458], reportan una muerte a los 20 días del procedimiento por una hemorragia parenquimatosa tardía por rotura de un aneurisma grande del segmento paraoftálmico de la arteria carótida interna. Según Fiorella y cols. [244], esta complicación se puede observar días o semanas después de un procedimiento no complicado, el estudio RADAR [231] aporta una media de tiempo de rotura de 9 días.

Hay reportes de caso y pequeñas series, que describen un crecimiento tardío y/o rotura de un aneurisma previamente no roto, que lo atribuyen a una inestabilidad de la pared aneurismática en aneurismas mayores de 15mm [162]. Se encontró que la mayoría de casos de roturas tuvieron síntomas previos probablemente relacionados con el efecto masa y algunos tuvieron recrecimiento, lo cual esta a favor de la inestabilidad.

Fenómenos similares se han visto en aneurismas parcialmente trombosados de la aorta abdominal, los cuales típicamente crecen y se rompen en la porción de pared adyacente al trombo, explicado también por la inestabilidad de la pared aneurismática producida por un fenómeno físico o por la formación de un trombo aneurismático, el cual puede inducir cambios isquémicos, inflamatorios y destructivos en la pared del aneurisma, lo cual causa adelgazamiento y probable rotura del mismo. En la mayoría de los casos, si tenemos pruebas de imagen disponibles, se demostraría un gran volumen acumulado de trombo intra-aneurismático al momento de la rotura.

Como otros factores predisponentes se ha propuesto, que las ramas que se incorporan al aneurisma pueden perpetuar un flujo continuo en el aneurisma tratado, lo que impide o retarda la oclusión del aneurisma [231].

➤ Hemorragia parenquimatosa no aneurismática tardía

Se ha descrito con más frecuencia después del tratamiento de aneurismas de circulación anterior. Generalmente ocurren entre las 24 horas y las tres semanas posteriores a procedimientos complicados o no complicados. La distribución es ipsilateral, en la distribución vascular del aneurisma tratado, pero es anatómicamente alejado de la lesión en sí. La distribución de la hemorragia es casi exclusivamente o predominantemente parenquimatosa.

Se presenta en un rango de severidad que va desde mínimos trastornos neurológicos hasta la muerte. Estos eventos hemorrágicos parecen ser independientes del tamaño, la morfología o del estado sintomático del aneurisma previo al procedimiento.

Las etiologías propuestas son, sangrados de reperfusión por infartos pequeños y clínicamente silentes asociados con el procedimiento, embolismos por cuerpos extraños producidos durante el despliegue del dispositivo, fenómenos hemodinámicos perjudiciales por la exclusión de un aneurisma de gran volumen y gran capacidad del circuito vascular, o la inducción de un cambio en la distensibilidad (“compliance”) vascular en el segmento reconstruido produciendo una pérdida del efecto efecto Windkessel², con cambios en la onda arterial de la vasculatura cerebral.

Las tasas de hemorragia parenquimatosa ipsilateral en la serie de Cruz y cols. [91] es de 8.5%, más alta que la reportada con técnicas asistidas con stent (1.1%) [131], pero los datos sugieren que esta complicación puede ser un fenómeno asociado con el uso de divisores de flujo.

El manejo es complejo dada la medicación antiagregante, que no permite un adecuado control de la progresión de la hemorragia o un drenaje quirúrgico si se requiere, por lo cual se deben tomar las decisiones que más convengan en cada caso individualmente.

C) Edema cerebral perianeurismático:

En el estudio de Berge y cols. [27], reportan un 48% de pacientes con empeoramiento del estado neurológico posterior al tratamiento de aneurismas no rotos con stent “flow diverter”.

El transitorio empeoramiento de los síntomas se presenta en las dos primeras semanas después del procedimiento en su serie, lo que clínicamente se tradujo en cefalea (2 casos, ipsilateral al aneurisma) y aumento de los síntomas debidos al efecto masa (5 casos), de los cuales 2 se presentaron en el seno cavernoso, 1 en relación con el nervio óptico, 2 con efectos sobre el tronco cerebral.

² El efecto Windkessel es un término usado medicina que hace referencia a la forma de la onda de la presión arterial en términos de la interacción entre el volumen sistólico y la conformidad (“compliance”) de la aorta y las grandes arterias elásticas (vasos Windkessel). El efecto ayuda en la amortiguación de la fluctuación de la presión sanguínea (presión de pulso) durante el ciclo cardíaco y ayuda a mantener la perfusión de los órganos durante la diástole cuando la eyección cardíaca cesa.

En la Resonancia Magnética (RMN) se evidencia edema vasogénico cerebral perianeurismático después de la trombosis terapéutica del saco, que se traduce en un aumento de la señal en secuencia FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), altos valores de ADC (apparent diffusion coefficient) y realce circunferencial de contraste

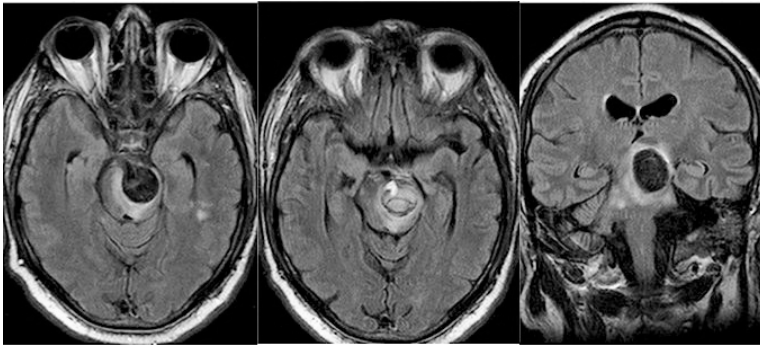


Figura 55 RMN que muestra hiperseñal en el tronco cerebral en secuencia FLAIR observado dos días después del tratamiento de un aneurisma basilar con FD y coils adyuvantes

(Gadolinio) alrededor de el aneurisma (Fig. 55).

El grupo sintomático tenía grandes aneurismas, inmersos en el parénquima

cerebral con al menos un 50% de

trombosis del saco. Estos síntomas se resolvieron a los 30 días en todos los pacientes, excepto en uno, en el que la señal anormal en RMN desapareció en 3 meses. Los autores concluyen que la inducción de trombosis, inicia una reacción inflamatoria que se disemina al parénquima adyacente y puede ser responsable de la exacerbación post-tratamiento de los síntomas.

En el tratamiento se ha venido usando la terapia anti-inflamatoria con corticoides sin tener hasta ahora estudios que confirmen su beneficio.

D) Complicaciones técnicas en relación con el dispositivo

Como es esperado para un dispositivo relativamente nuevo, las complicaciones técnicas no son infrecuentes en las primeras series.

Las complicaciones técnicas globales se dan en un rango entre 3.1 y 33.3% dependiendo de como se miden estos eventos en cada estudio [113]. Estas complicaciones estan relacionadas con una combinación de limitaciones técnicas en relación con los dispositivos y el proceso de ascenso en la curva de aprendizaje [113].



Figura 56 “Kinking” o plegamiento del stent

Se pueden producir por un inadecuado posicionamiento o apertura del dispositivo en el despliegue, poca aposición con la pared vascular, migración del dispositivo, fenómenos de plegamiento (“kinking”), que podrían producir como complicación trombosis intra o periprocedimiento, o una estenosis tardía (Fig. 56 y 58).

Estos problemas causan que no se produzca una adecuada función de diversión del flujo y una posible rotura aneurismática tardía según algunos autores [113, 265]. La selección del diámetro y longitud adecuada de los dispositivos es esencial para garantizar la adecuada función del divisor de flujo y para minimizar la posibilidad de

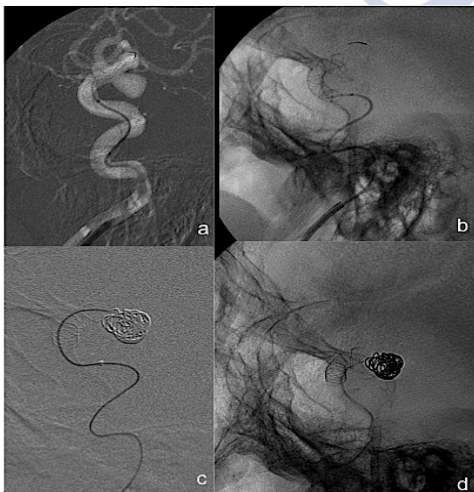


Figura 57 Migración por acortamiento del dispositivo. En a y b hay un inicial adecuado despliegue en relación al cuello aneurismático. En c y d al producirse acortamiento y quedar sin cobertura se decide realizar tratamiento con coils

acortamiento del dispositivo en el despliegue (Fig. 57). Cuando se elige un stent inadecuadamente pequeño, hay más riesgo de poca aposición con la pared vascular y de formación de “endoleaks”, si el stent es muy grande puede producirse poca cobertura de la lesión por una inadecuada compactación de las celdas [134] (Fig. 58 y 60). El diámetro del segmento proximal y en el origen de la lesión, determinarían el diámetro del dispositivo, es menos importante el diámetro del vaso distal.

Quando se usan los divisores de flujo en combinación con otros dispositivos, como en

el caso del stent Leo +, el procedimiento es técnicamente más demandante y con mayor dificultad que al desplegar el FD solo [274] (Fig. 59).

La mayoría de problemas de despliegue se dan por navegación y no por el dispositivo en sí, se han encontrado en vasos tortuosos, que crean excesiva fricción [274, 323, 441] (Fig. 60).

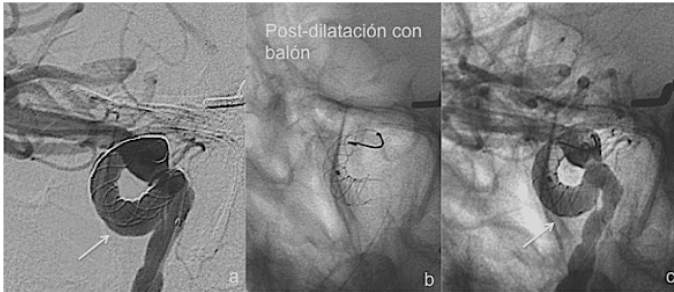


Figura 58 Fenómeno de ovalización tras el despliegue en un segmento curvo, la flecha en a indica una mal aposición con la pared vascular, se realiza angioplastia con balón (b) con posterior adecuado posicionamiento del stent (c)

Problemas para recapturar la punta distal de la guía de liberación se han reportado, Lylyk y cols. [267] con un caso (1.5%), en el cual se fracturó la punta distal y se enganchó en el dispositivo.

Lubicz y cols. [266] reportan 7 casos (25%) de fallos

distintos en la recaptura. Briganti y cols. [34] en un estudio con 273 pacientes, reportaron una tasa de fallos técnicos del 21.6%, con 6 casos de fallo en el despliegue,

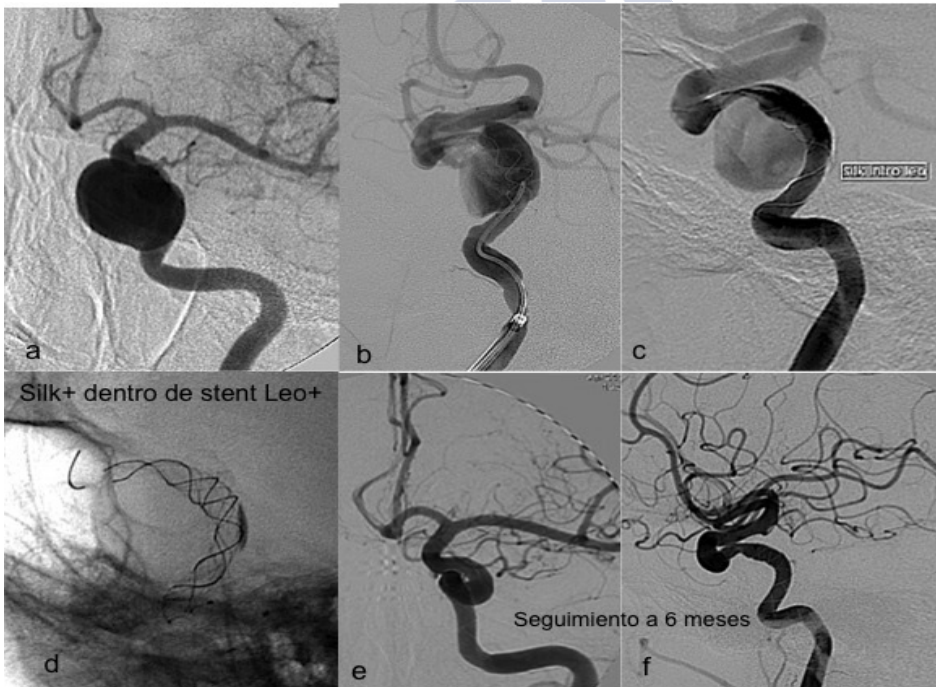


Figura 59 Silk+ FD desplegado dentro de un stent Leo+ en el tratamiento de un aneurisma gigante del segmento cavernoso de la carótida interna

12 casos de posicionamiento incorrecto, casos de agregación y 4 casos de rotura de la guía (ocurrieron con el dispositivo PED).

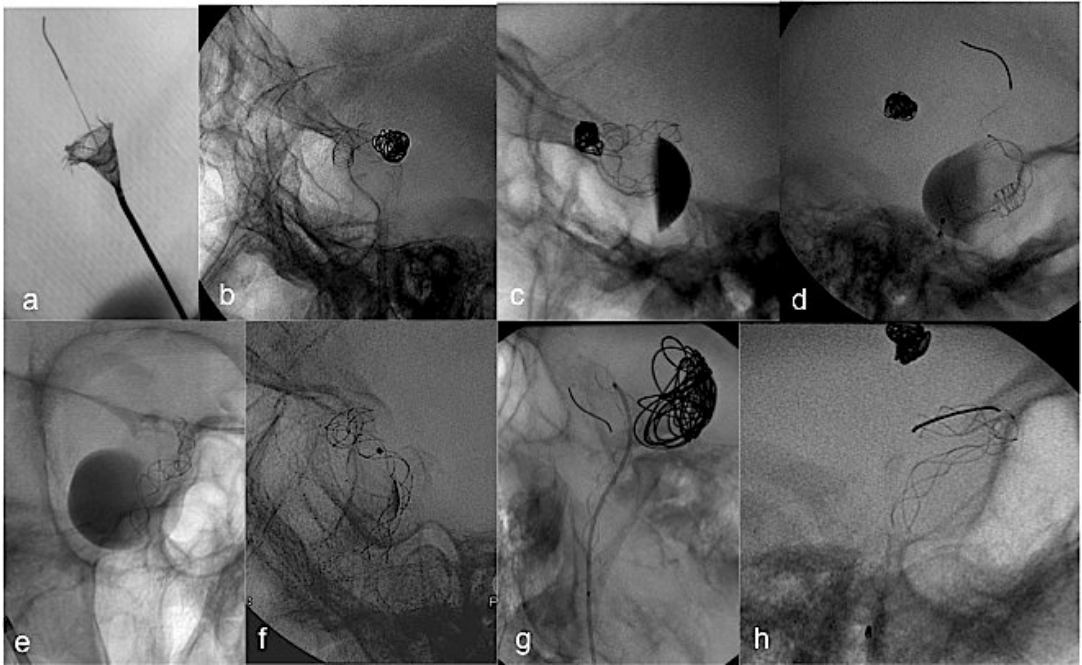


Figura 60 Distintas situaciones técnicas con el uso de FD, en b y g vemos como stents más cortos y en segmentos vasculares rectos son técnicamente más fáciles de desplegar, en los casos en que el stent es más largo y abarca segmentos curvos el operador debe tener la habilidad de evitar la mal posición del dispositivo (c,d,e,f,h), en a mostramos un dispositivo con alteración de sus características externas con algunas hebras dispuestas hacia el exterior

E) Trombosis y estenosis del stent



Figura 61 Hiperplasia intimal con estenosis intra-stent evidenciada en el seguimiento a los 3 meses posterior al tratamiento con FD

La tasa de estenosis del stent u oclusión del stent en el seguimiento a los 6-12 meses es aproximadamente el 5% para ambos y es similar a lo que se ha descrito con otro tipo de stents. Se han reportado tasas entre el 0 y el 33% con el uso de los FD [34, 265, 274, 415, 471]. En el estudio PUFs [23], 6 de 91

pacientes (6.6%) presentaron estenosis del stent en el seguimiento y solo 2 pacientes fueron sintomáticos (2.2%).

La causa en muchos casos, es la suspensión del clopidogrel, por eso algunos autores recomiendan continuar con la doble antiagregación hasta la completa oclusión aneurismática documentada angiográficamente [244]. Si el remanente aneurismático persiste, se puede considerar desplegar otro divisor de flujo para aumentar la cobertura metálica y promover la progresión a oclusión completa, pero también se ha dicho por otro lado, que el despliegue de varios dispositivos puede aumentar el riesgo de trombosis intra-stent y de oclusión de pequeñas ramas perforantes. También se ha encontrado relación en la estenosis intra-stent con el estrés que se produce en la pared vascular al realizar angioplastia con balón, que produciría un crecimiento intimal que explicaría la estenosis tardía del stent [246, 468].

Las complicaciones tardías por oclusión del stent se han reportado, Fiorella y cols [130], publican un caso de oclusión del stent a los 2 años en un paciente con un aneurisma vertebrobasilar.

No hay datos a largo plazo acerca de la permeabilidad del vaso parental, pero se ha reportado que es mayor del 30% y usualmente no tiene consecuencias clínicas a largo plazo (generalmente eventos transitorios isquémicos), por la compensación por la vasculatura colateral. En la serie de Velioglu y cols. [468], las tasas de estenosis intra-stent fueron de 5.6%, con tasas en pacientes sintomáticos > del 80% lo cual se reduce a un 40% sin ninguna intervención y con el uso de antiagregantes, en éstos pacientes se realizaron angioplastias con balón durante el procedimiento. En los pacientes asintomáticos las tasas fueron < 30% y en estos no se realizó angioplastia y se redujeron las tasas al 10% en controles posteriores. Las tasas de oclusión del vaso parental fueron del 4.2% en su serie.

2.6.10.10 Estado actual de la práctica

Desde el 2007 en el mundo de la neurorradiología intervencionista se han venido utilizando progresivamente los FD, y en base a la experiencia se han ido desarrollando mejoras técnicas a medida que han pasado los años.

Los primeros dispositivos en la práctica clínica disponibles fueron el Silk (Balt extrusion, Monmorency, France) en Europa, usado desde enero del 2008 y el Pipeline (Covidien/ev3, Irvine, CA) en Norte América, aprobado por la FDA en 2011.

Las metas del tratamiento con estos dispositivos son: a) reconstruir el vaso parental, b) redireccionar el flujo hacia el eje longitudinal del vaso parental y así modificar las fuerzas hemodinámicas que actúan sobre el aneurisma, para que se cree una barrera física a través del cuello aneurismático que produzca trombosis del saco y crecimiento de neointima sobre la malla del dispositivo para consolidar la reconstrucción vascular [441].

Las instrucciones para el uso de los FD más ampliamente utilizados (Silk y Pipeline) son similares en general. Con ambos dispositivos se pueden posicionar coils previos al despliegue del FD (“técnica de Jailing”), también se pueden solapar varios dispositivos o desplegarlos dentro de otro stent, si se requiere.

Se dió una recomendación del uso de coils adyuvantes en aneurismas gigantes por el potencial riesgo de muerte por rotura con el dispositivo Silk+ en una alerta publicada en Marzo de 2010, lo que no ocurrió para los otros dispositivos.

La evidencia actual sugiere que estos dispositivos son seguros y se asocian con una morbimortalidad aceptable, con rangos de morbilidad entre el 0 y el 16.6% [46, 267, 274, 340, 471] y una mortalidad entre el 0 y 6.6% [265, 274, 340, 352, 468]. Las cifras son comparables con el riesgo de aneurismas no rotos tratados con “coiling” [62].

En cuanto a la localización aneurismática se encuentran tasas de mortalidad y morbilidad para tratamientos en la circulación anterior del 2.3% y el 3.5% respectivamente y para la circulación posterior de 5.4% y 19% respectivamente [34]. Kulczar y cols. [229] concluyen en su estudio, que aunque la técnica es viable en circulación posterior, el uso de FD puede tener riesgo de eventos isquémicos que afecten las ramas perforantes, por lo cual, se debe restringir el tratamiento para pacientes sin otra alternativa terapéutica o que han tenido recurrencias progresivas con previos tratamientos endovasculares.

En cuanto a el tratamiento de aneurismas pequeños (< 10 mm) o tipo “blister” (< 2 mm) con FD, se ha encontrado con la experiencia que éste tratamiento podría disminuir el riesgo periprocedimiento de perforación, debido a que no se manipula el saco

aneurismático y además no sería necesario el posicionamiento de coils, por lo cual se ha considerado una buena alternativa [152].

Martin y cols. [279] reportan el caso de un paciente con un aneurisma menor de 2 mm. con hemorragia subaracnoidea en el cual se desplegó exitosamente un stent PED. En otro estudio, Lu y cols. [259] refieren el uso de solo un stent en pequeños aneurismas no rotos, sobre todo los que han tenido síntomas isquémicos con buen resultado y lo consideran una alternativa de tratamiento.

El uso de FD para tratar aneurismas disecantes también se ha considerado en estudios recientes [321]. En las bifurcaciones vasculares se ha reservado para casos en los que no son susceptibles de tratamiento quirúrgico o de otros tratamientos endovasculares. Un estudio reciente [495] publica el tratamiento de 25 aneurismas con FD localizados la arteria cerebral media incluyendo bifurcación, en el seguimiento se encontró oclusión completa en el 84% y no hubo casos de muertes, concluyen que el uso del dispositivo es seguro y efectivo en aneurismas de cuello ancho de la arteria cerebral media o sus ramas cuando otros tratamientos sean más riesgosos.

Zanaty y cols. [502] en un estudio de éste año, encontraron buenas tasas de oclusión en aneurismas grandes, gigantes de la bifurcación de la arteria cerebral media, sin mortalidad y con una morbilidad aceptable.

Actualmente continúan siendo puntos problemáticos en el uso de los diversores de flujo, la alta tasa de complicaciones tras el tratamiento de aneurismas fusiformes especialmente los de circulación posterior, el no muy claro beneficio de los coils adyuvantes en aneurismas saculares grandes y gigantes [47] y la oclusión aneurismática impredecible con el uso de los FD, la cual puede tardar meses, con riesgo de rotura aneurismática en éste período [265, 471]. También otro punto controversial sería el uso de FD en aneurismas rotos en la fase aguda por la necesidad de doble antiagregación, aunque hay algún reporte de tratamientos exitosos en éstos casos, no se ha recomendado por el riesgo de complicaciones hemorrágicas y por las limitaciones que aporta la antiagregación para realizar otro tipo de procedimientos en estos pacientes.

2.6.11 Curva de aprendizaje

Cuando se esta en el proceso de aprender a realizar un nuevo procedimiento, el desempeño tiende a mejorar con la experiencia y gráficamente el trazado del desempeño de la práctica contra la experiencia produce una curva llamada de aprendizaje [185]. Este concepto se aplica para todo el espectro de especialidades y procedimientos médicos.

Se ha investigado si la experiencia del operador tenía relación con el grado de oclusión endovascular en el período inmediatamente después del tratamiento, la secuencia cronológica en la que los aneurismas fueron tratados se utilizó como medida de la experiencia del operador y se comprobó que al principio del orden cronológico los resultados fueron peores. En el estudio realizado por Sing y cols. [424], 94 pacientes con aneurismas intracraneales no rotos, sometidos a embolización, fueron analizados en relación a sus complicaciones. Para los primeros cinco procedimientos realizados por cada uno de los tres operadores las complicaciones fueron del 53% y para los casos más tardíos del 10%, mientras que el total fue del 17%.

En el caso del despliegue de los diversores de flujo hemos encontrado que es una técnica con una curva amplia y llana [274], porque requiere entender muchos procesos anatómicos, hemodinámicos, de las propiedades físicas y funcionales del dispositivo para poder evitar las posibles complicaciones, y así hacer la técnica viable y más segura.



3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general:

Valorar a un año de seguimiento la seguridad y eficacia en el uso del sistema Silk+ (diversor de flujo) en el tratamiento de los aneurismas cerebrales complejos.

3.2 Objetivos específicos:

-Determinar las indicaciones de los diversores de flujo en el tratamiento de los aneurismas cerebrales.

-Describir el uso del sistema Silk + en el tratamiento de los aneurismas cerebrales.

Evaluar la eficacia del stent Silk + en el postprocedimiento y en el seguimiento a 6-12 meses.

-Evaluar la seguridad en el uso del stent Silk +.

-Describir la medicación antiplaquetaria pre y post procedimiento.

3.3 Objetivos primarios

La seguridad se valoró por el número de complicaciones, que ocurrieron durante el año de seguimiento. Incluyendo complicaciones y/o eventos adversos relacionados con el procedimiento o con el sistema:

- a. Todos los fallos técnicos del procedimiento
- b. Todos los aneurismas retratados durante el estudio
- c. Todas las muertes de causa cerebrovascular que ocurrieron durante el estudio.

- d. Todas las complicaciones neurológicas, vasculares, hemorrágicas o isquémicas que ocurren en los primeros 30 días después del implante del dispositivo.
- e. Todas las complicaciones neurológicas vasculares ipsilaterales, hemorrágicas o isquémicas que ocurren después de los primeros 30 días del procedimiento.

3.4 Objetivos secundarios

- A. La descripción de la población y la técnica:
 - a. Descripción de los datos de la población de pacientes al inicio del estudio: demográficos, historia médica general, escala modificada de Rankin, déficit de nervios craneales, descripción anatómica del aneurisma.
 - b. Descripción del procedimiento de despliegue del stent: sistema utilizado, medicación durante el procedimiento, uso o no de otro sistema complementario (stent, coils, etc.) en asociación con el stent Silk+.
- B. Evaluación de la eficacia del procedimiento en el seguimiento a 6-12 meses:
 - a. Angiográficamente: el grado de oclusión angiográfica del aneurisma tratado (ASD, RMN, AngioRM o angioTC) al final del procedimiento y a los 6-12 meses de seguimiento
 - b. Clínicamente: Escala modificada de Rankin a los 6-12 meses después del final del procedimiento.

- C. Descripción de la medicación antiplaquetaria: la medicación antiplaquetaria se describe por el porcentaje de pacientes que la han recibido pre y post procedimiento, incluyendo dosis y tipo de medicación.





4. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio fué realizado en la Unidad de Neurorradiología Intervencionista del Hospital clínico Universitario de Santiago de Compostela y en el Laboratorio de Investigación en Neurociencias Clínicas del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela-Grupo Consolidado del IDIS.

Se planteó como un estudio multicéntrico retrospectivo y observacional en una población de pacientes con aneurismas complejos que han sido tratados mediante el sistema divisor de flujo Silk+ (Balt, Montmorency, france).

La duración del estudio ha sido de 30 meses (18 meses de reclutamiento + 12 meses de seguimiento). Los datos se han recogido en un formato electrónico de reporte de caso (FRC) estandarizado y monitorizados por nuestra unidad.

Evaluated en tres fases (Tabla 2):

- A la Inclusión
- Durante el procedimiento
- En el seguimiento

4.1 DIAGRAMA DE FLUJO

	T0: Inclusión	T1: Procedimiento	T2: 12 meses post-procedimiento (+/-6m)
Información a el paciente y consentimiento informado	X		
Criterios de inclusión/no inclusión	X		
Características de los pacientes	X		
Historia clínica médica	X		
Evaluación clínica: Escala de Rankin modificada, déficit de pares craneales	X		X
Imágenes angiográficas pre-procedimiento		X	
Descripción del procedimiento		X	
Medicación antiagregante plaquetaria		X	X
Imágenes angiográficas postprocedimiento		X	
Imágenes angiográficas de seguimiento			X
Complicaciones y/o eventos adversos		X	X
Salida prematura		X	X

Tabla 2

4.2 TAMAÑO MUESTRAL

Se han reclutado 157 pacientes con 180 aneurismas complejos tratados mediante la implantación de un total de 175 diversores de flujo (Stent Silk +) suficientes para un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%, para lo cuál se precisa un tamaño mínimo muestral de 130 sujetos de seguimiento para testar la hipótesis del presente proyecto. El cálculo de la muestra se ha realizado utilizando el software EPIDAT (<http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/cas/default.asp>).

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con edad mayor de 18 años
- Pacientes con aneurismas no rotos sintomáticos o descubiertos de forma accidental, que en principio no pueden ser tratados por otra técnica endovascular
- Preferentemente aneurismas próximales a la bifurcación de la arteria carótida interna y antes de la bifurcación en arteria cerebral media y anterior
- Aneurismas complejos, saculares y/o de cuello ancho, y/o aneurismas fusiformes
- Diámetro de la arteria parental entre 2,75 y 4,5 mm, excepto en los fusiformes
- Que el paciente tenga registrados los seguimientos clínicos y radiológicos requeridos para el estudio

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Aneurismas rotos con una antigüedad inferior a 1 mes
- Aneurismas extracraneales
- Incumplimiento del tratamiento antiagregante
- Implantación de stent previo no expandido
- Alergia al contraste yodado

4.5 RIESGOS Y BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO

➤ Riesgos:

Las complicaciones generales y efectos indeseables asociados a la oclusión endovascular aneurismática pueden incluir pero no limitarse a:

- Muerte
- Enfermedad renal
- Septicemia/infección
- Embolismo
- Ictus isquémico o hemorrágico
- Reacciones farmacoterapéuticas, reacciones alérgicas (contraste administrado, componentes de los materiales como Nitinol, etc).
- Perforación, rotura, disección u otro tipo de lesión vascular
- Coagulación intravascular diseminada
- Hemorragia extracraneal
- Arritmia
- Déficit neurológico
- Recanalización aneurismática
- Migración del stent Silk+
- Posicionamiento incorrecto del Silk+
- Trombosis del stent
- Fallo cardíaco e isquemia
- Fístula Arterio-venosa
- Necrosis tisular
- Estenosis en el lugar de la implantación
- Hematomas
- Dolor y sensibilidad
- Reacción pirógena

➤ Beneficios:

El tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales puede ofrecer el beneficio de reducir el riesgo de rotura aneurismática. Mientras que los beneficios específicos del sistema Silk+ todavía no han sido determinados de forma específica, estos beneficios pueden incluir:

- Técnica menos invasiva y lesiva que la cirugía
- Posibilidad de tratar pacientes con tortuosidad vascular y de difícil acceso quirúrgico
- Disminución potencial de la morbilidad posterior al procedimiento
- Acortamiento de la estancia hospitalaria
- Mayores tasas de oclusión angiográfica completa y menores tasas de repermeabilización y retratamiento





5. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 PACIENTES

Entre Julio de 2008 y Diciembre de 2013 una serie consecutiva de 157 pacientes, 119 mujeres (75,7 %) y 38 hombres (24,2%) con un promedio de edad 56.22 (rango entre 19 y 80 años), fueron sometidos a tratamiento endovascular de 180 aneurismas intracraneales mediante la implantación de 175 diversores de flujo (SFD “Silk + Flow-Diverter”) en la Unidad de Neurorradiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Hospital General de Cataluña, Hospital Universitario Donostia de San Sebastián y Hospital Son Espases de Palma de Mallorca.

Las características de la edad, género de los pacientes y de los aneurismas son representadas en las Figuras 62 y 63 respectivamente.

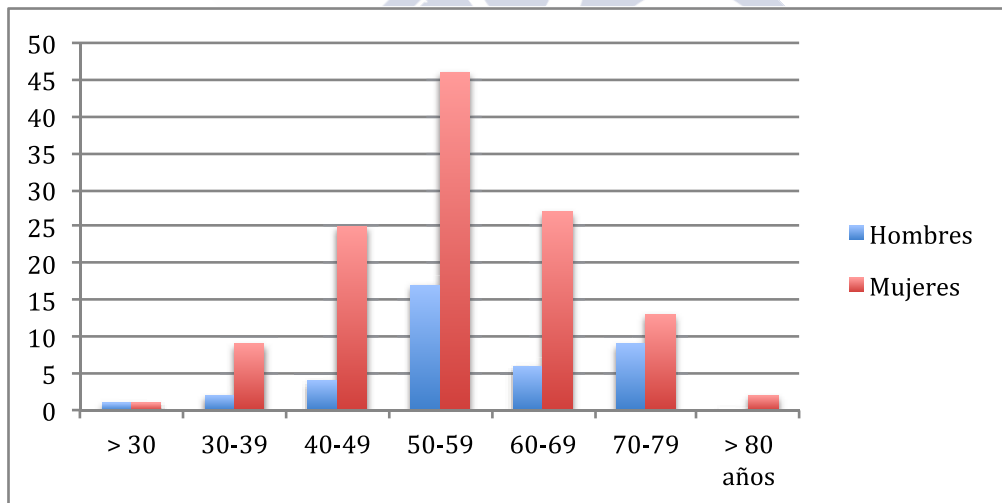


Figura 62 Diagrama de frecuencia por edad y sexo

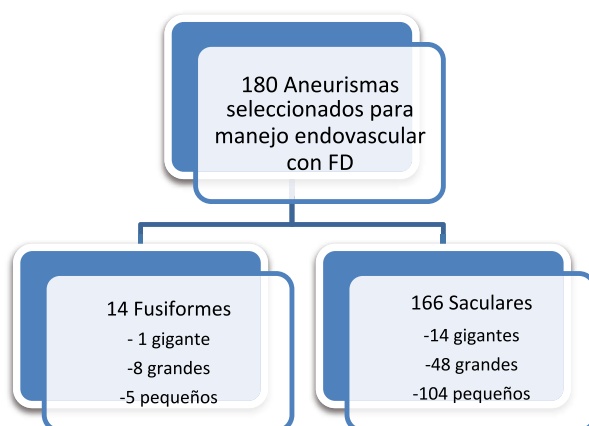


Figura 63 Características de la forma y tamaño de los aneurismas

La selección de los pacientes para el tratamiento endovascular fue realizada por un equipo multidisciplinario, constituido por neurorradiólogos intervencionistas, neurólogos y neurocirujanos. La decisión del tratamiento fue tomada en base al tamaño, localización, morfología del aneurisma y al estado clínico del paciente. Los pacientes y sus familiares fueron informados acerca de la enfermedad, de las posibles opciones de tratamiento y del riesgo de cada una de ellas.

5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ANEURISMAS

Todos los aneurismas estudiados por angiografía por sustracción digital (ASD) fueron analizados por localización, tamaño, forma, y etiología.

La morfología de los aneurismas fue fusiforme en 14 casos mientras que el resto de los aneurismas fueron saculares. Las localizaciones anatómicas de los 180 aneurismas se muestran en la tabla 3 y fig. 64. El 92,2 % fueron localizados en la circulación anterior y el 7.7% en la circulación posterior, siendo la localización más frecuente el segmento paraoftálmico de la arteria carótida interna.

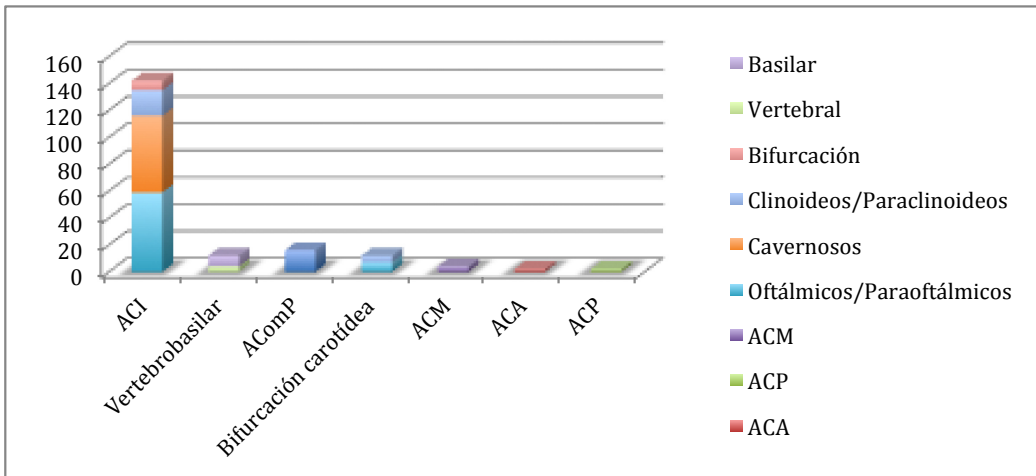


Figura 64 Frecuencia de la localización anatómica de los aneurismas

Localización aneurisma del	Número total= 180	Porcentaje
Territorio anterior	166	92.2%
Cavernosos	57	31.66%
Oftálmicos/Paraoftálmicos	59	32.77%
Clinoideos/Supraclinoideos	19	10.55%
Bifurcación carotídea	7	3.88%
ACoP	16	8.88%
ACM	6	3.33%
ACA	2	1.11%
Territorio posterior	14	7.7%
ACP	2	1.11%
Basilar	8	4.4%
Vertebral	4	2.22%

Tabla 3 Localización anatómicas de los aneurismas y por territorios vasculares

El tamaño de los aneurismas fué medido mediante reconstrucciones 3D. Los aneurismas fueron clasificados en tamaños [44]:

- 1) Pequeños (diámetro máximo <10 mm)
- 2) Grandes (diámetro máximo entre 10-25 mm)
- 3) Gigantes (diámetro máximo mayor de 25 mm)

El diámetro de los aneurismas tratados osciló entre 2 mm. y 42 mm. y el promedio fue de 11.36 mm. Los tamaños de los aneurismas se muestran en la fig. 65.

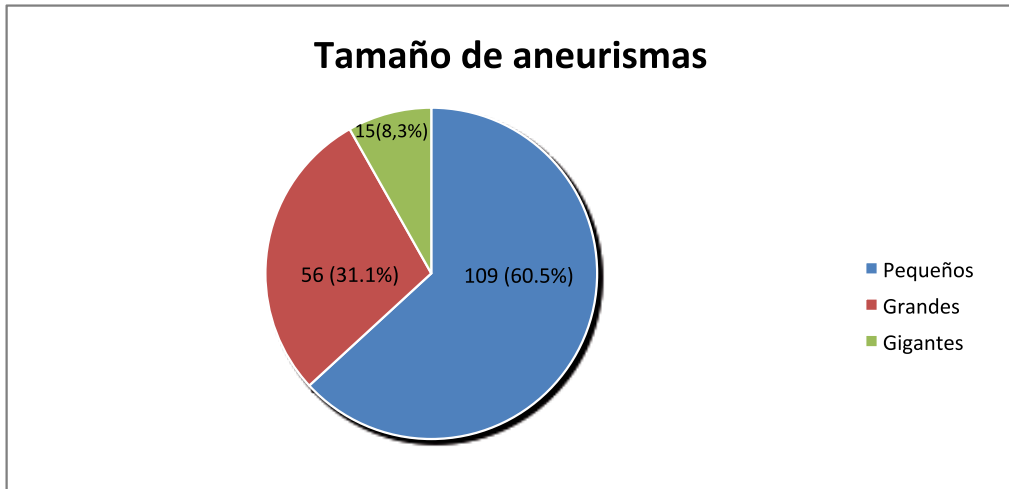


Figura 65 Distribución del tamaño de los aneurismas

Hubo 109 aneurismas pequeños (60.5%), 56 (31.1%) grandes, y 15 (8.3%) gigantes (Fig. 65). La relación cuello-cúpula (RCC) fué calculada dividiendo el diámetro máximo del saco entre la anchura del cuello del aneurisma. La RCC osciló entre 1.00 y 7.00, con un promedio de 1.49, considerando los aneurismas de cuello ancho, con una RCC menor de 1.6 desfavorables para el tratamiento endovascular convencional con coils de platino.

En relación a la clínica de los pacientes con aneurismas, 77 fueron sintomáticos, a 31 pacientes (19.7%) se les realizó la prueba diagnóstica de imagen por síntomas inespecíficos como cefalea o vértigo, 25 pacientes (15.9%) debutaron con déficit de pares craneales (50% VI par craneal y 28% III par craneal los más frecuentes), 4 pacientes presentaron ictus isquémicos, 2 eventos isquémicos transitorios y el resto fueron pacientes con aneurismas tratados previamente que persistían con algún síntoma de los anteriores (tratamiento vía endovascular o quirúrgicamente).

En los 80 pacientes restantes los aneurismas fueron descubiertos incidentalmente o detectados en pacientes con hemorragia subaracnoidea previa.

5.3 TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

5.3.1 Equipo y diagnóstico angiográfico

Todos los procedimientos neurointervencionistas han sido realizados en una unidad angiográfica biplano LCN plus (General Electric) y con Philips Allura Xper FD20/15 con sistema rotacional 3D (Fig. 66).



Figura 66 Equipos angiográficos

5.3.2 Premedicación

Se realizó doble antiagregación plaquetaria, consistente en 75 mg. de Clopidogrel (Plavix) y 150 mg. de Ácido acetilsalicílico (Aspirina) durante los 7 días precedentes al procedimiento. Utilizándose en algunos casos como alternativa, una dosis de carga de 300-600 mg. de Clopidogrel y 300 mg. de Ácido acetilsalicílico vía oral o Ácido acetilsalicílico 500 mg - 1 gramo por vía venosa (Fig. 67).

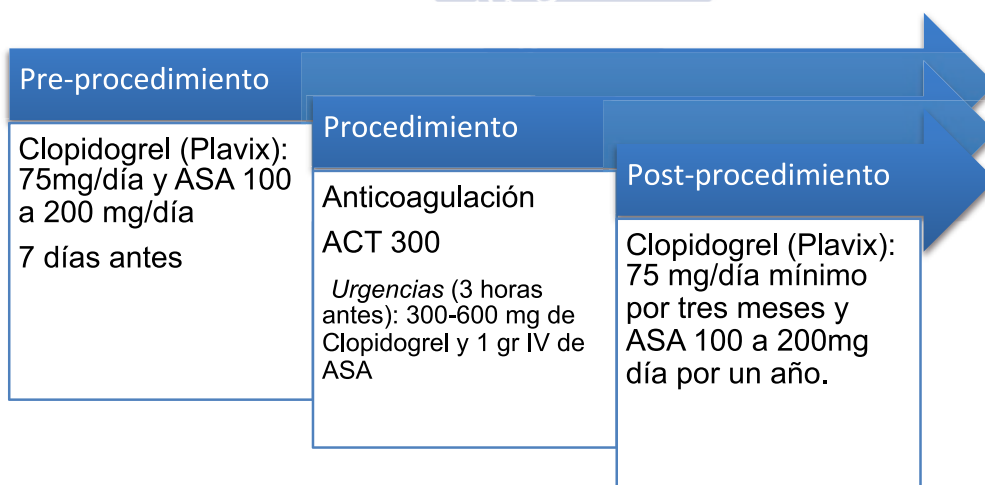


Figura 67 Esquemas de medicación antiagregante y anticoagulante

5.3.3 Anestesia y medicación del procedimiento

Todos los procedimientos fueron realizados bajo anestesia general. La heparinización sistémica se usó rutinariamente. Inicialmente, se administraron entre 3000 y 5000 unidades de heparina por vía intravenosa, tratando de mantener el ACT (tiempo activado de coagulación) entre 200 y 300 segundos. Cuando se consideró necesario, al final del procedimiento la heparinización, pudo ser parcialmente revertida mediante la inyección de protamina.

5.3.4 Métodos y sistemas de embolización

5.3.4.1 Pasos del sistema

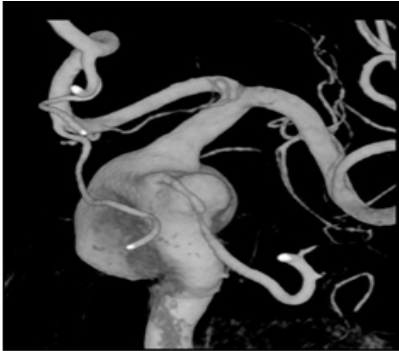
Antes de realizar el procedimiento de implantación del stent Silk +, en aquellos pacientes que no tenían angiografía previa, realizamos una angiografía cerebral diagnóstica con un catéter guía de 6F, cateterizando selectivamente ambas carótidas internas y vertebrales y realizando estudios angiográficos en proyecciones frontales, laterales y adicionales si fuesen necesarias. En todas ellas se realizó un estudio con angiografía digital 3D, utilizando utilizando un medio de contraste no iónico (Ultravist 300mgI/ml, Schering AG, Berlin, Germany).

Se efectuó test de oclusión vascular previo al tratamiento, para estudiar la hemodinámica cerebral y valorar el funcionamiento del sistema comunicante y colaterales como referencia para posteriores actuaciones en casos de complicaciones durante el procedimiento.

De forma general, en la realización del procedimiento hemos seguido los siguientes pasos (Fig. 68):

- Angiografía previa 3D incluyendo: test de oclusión y mediciones del vaso parental.
- Selección del tamaño del Silk +: diámetro y longitud.
- Navegación, posicionamiento y liberación del Silk+

Angiografía previa

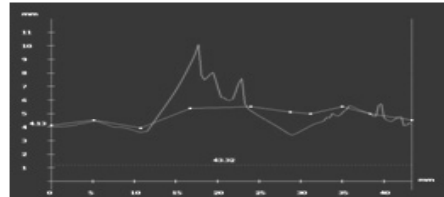


DIAMETROS DE 2 mm a 5,5 mm

LONGITUD DE 15 mm a 40 mm

MICROCATETER (VASCO 21, VASCO 25)

- MEDIDAS DEL VASO



- SELECCIÓN DEL TAMAÑO DEL STENT:
 - DIAMETRO Y LONGITUD
- TEST DE OCLUSIÓN CAROTIDEA
- NAVEGACIÓN POSICIONAMIENTO Y LIBERACIÓN

Figura 68 Pasos del procedimiento

5.3.4.1.1 Angiografía 3D

En todos los casos se utilizó la cateterización transfemoral (vía uni o bilateral) y sistema tri-axial constituido por un introductor largo (IVA 80, Balt Montmorency, France ó LuMax, Cook Medical, Limerick, Ireland), un catéter guía (Fargo o FargoMax, Balt Montmorency, France o Neurón, Penumbra Inc, Alameda, CA, USA) que oscilaron entre 5, 6 y 7 French y un microcatéter Vasco 21 ó 25 (Balt, Montmorency, France) dependiendo del diámetro del stent Silk+ a implantar. En algunos casos se utilizaron microcatéteres complementarios como el Tracker-10/18 (Target Therapeutics, Boston Scientific, Fremont, CA, USA), Prowler 10 /14 (Codman Neuro-Depuy Synthes, Scotland) o Rapid Transit (Codman Neuro-Depuy Synthes, Scotland).

5.3.4.1.2 Selección de las medidas del stent

Es muy importante la elección del tamaño adecuado del stent para así poder colocar el dispositivo de forma correcta porque de lo contrario podríamos tener problemas como lesiones vasculares o migración del stent.

Cuando seleccionamos las medidas del stent Silk +, de forma general es preferible no sobredimensionar los tamaños del stent en relación al segmento vascular que vamos a tratar, por ejemplo, en cuanto al diámetro, si el mayor valor del segmento vascular a tratar es 4.2 mm elegimos un stent 4 mm mejor que uno de 4.5 mm y en cuanto a la longitud del stent se trata de desplegar un stent con una longitud de tres veces la longitud del cuello del aneurisma a tratar, es decir en un cuello de 5 mm elegimos un stent de 15 mm de largo o más [274] (Fig. 70). La casa comercial Balt indica, que la máxima eficacia del “flow diverter”, se consigue cuando el ancho del vaso tiene un 0.25 mm más que el diámetro del stent y que la longitud del stent Silk + debe sobresalir a los lados del cuello en al menos 1.5 veces en la arteria principal, además, en lo posible, se debe intentar posicionar los extremos del stent en segmentos rectos de la arteria (Tabla 4 y Fig. 69).

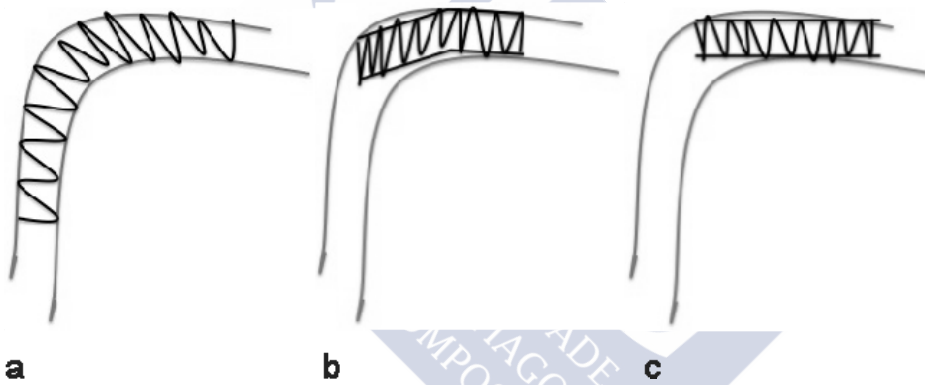


Figura 69 Posicionamiento correcto del stent (a), el posicionamiento incorrecto del extremo proximal del stent como en b y c puede producir lesiones vasculares y disminución de la eficacia del dispositivo

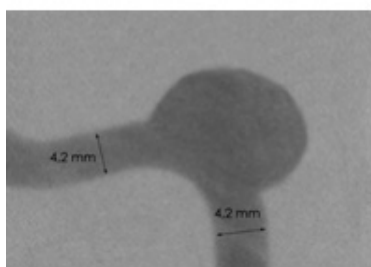
Diámetro del Silk +	Diámetro arteria (mm)	Catéter de liberación
2.5 x...	2.0 a 2.75	Vasco+ 21(2.4F)
3.0 x...	2.5 a 3.25	Vasco+ 21(2.4F)
3.5 x...	3.0 a 3.75	Vasco+ 21(2.4F)
4.0 x...	3.5 a 4.25	Vasco+ 21(2.4F)
4.5 x...	4.0 a 4.75	Vasco+ 21(2.4F)
5.0 x...	4.5 a 5.25	Vasco+ 25 (3F)
5.5 x...	5.0 a 5.75	Vasco+ 25 (3F)

Tabla 4 Recomendaciones de elección del tamaño del stent y microcatéter Vasco +

Máximo diámetro del vaso:



Nom + 0,25

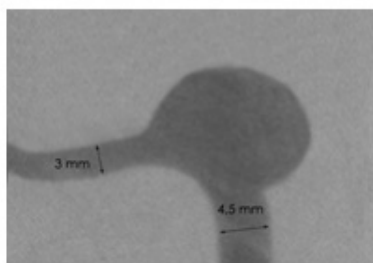


SILK 4,0x...

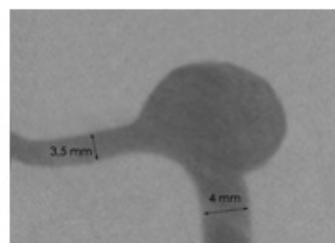
Vessel Diameter (mm)	LD (mm)	Vessel Diameter (mm)	LP (mm)
2.50	12	3.50	18
3.00	10	4.00	16
3.25	9	4.25	14
3.50	6.00	4.50	7.00

Stent's length in Delivery Catheter	
49mm	

Unconstrained stent	
Diameter (mm)	Total Length (mm)
4.5/3.5	15.0



SILK 4,0X..



De forma general los paraoftálmicos se tratan con un 4 y los cavernosos con un 4,5

Figura 70 Selección de las medidas del stent Silk + FD

El Silk + tiene poca resistencia (fuerza radial) tendiendo a ampliarse o acortarse, la idea es tener mejor aposición con la pared vascular y evitar así la migración del dispositivo [274]. En aneurismas fusiformes o de cuello muy ancho se puede usar un stent coadyuvante con mayor fuerza radial (en nuestro caso hemos usado Leo +, Balt, Montmorency, France) como un armazón y después se despliega el stent Silk + en su interior.

SILK – Diametro / Elongación

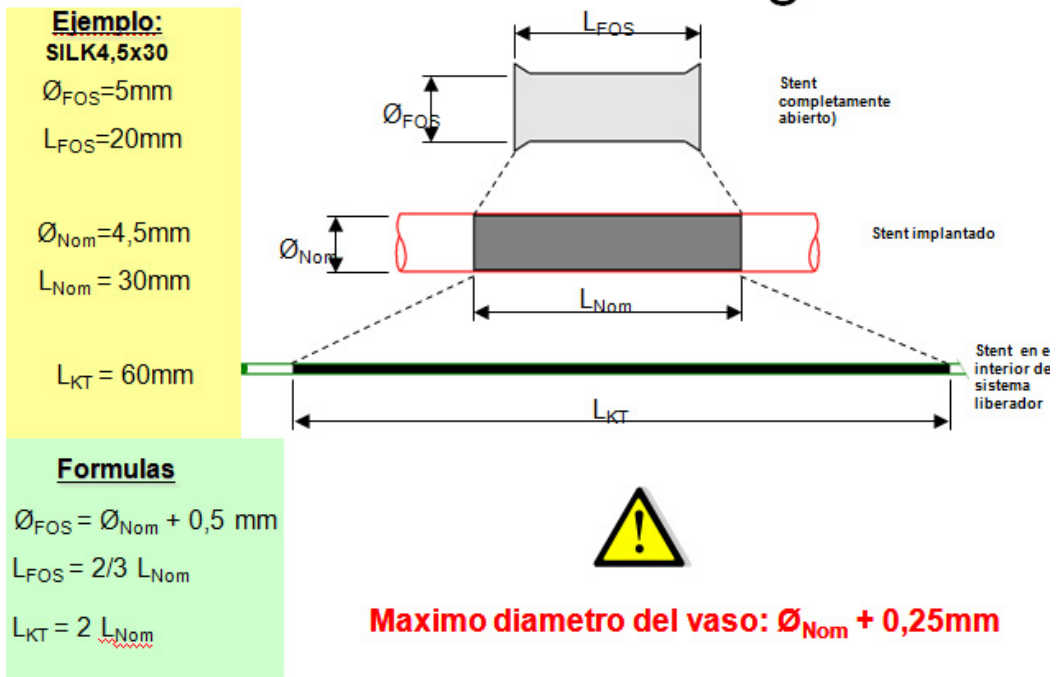


Figura 71. Selección de las medidas del stent

Para una correcta selección del tamaño del stent es necesario tener conocimiento del comportamiento de la prótesis durante todo el procedimiento. Por ejemplo un Silk + 4.5 x 30 mm, cuando se encuentra en el interior del sistema liberador su longitud total (Lkt) es de 60 mm (dos veces su longitud nominal) y su longitud, si se abriese en un espacio abierto (Lfos) sería de 20 mm presentando un diámetro de 5 mm (Fig. 71 y 72).

En resumen, y como norma general nosotros en cuanto al diámetro del Silk + siempre tratamos de seleccionar una medida 0.25 mm inferior al diámetro máximo del vaso.

SILK+		SILK	
SILK4,0X30		SILK4,0X30	
Diámetro del vaso (mm)	Longitud del Stent (mm)	Diámetro del vaso (mm)	Longitud del Stent (mm)
3.50	36	3.50	35
4.00	30	4.00	30
4.25	25	4.25	28
Longitud del stent en el catéter: 52 mm		Longitud del stent en el catéter: 46 mm	
Stent liberado:		Stent liberado:	
Diámetro (mm)	Longitud (mm)	Diámetro (mm)	Longitud (mm)
4.50	16.0	4.50	17.0

Figura 72 Comportamiento del stent en diferentes tamaños del vaso

En cuanto a la selección de la longitud nosotros tratamos posicionar, en la arteria parental, un stent lo suficientemente largo en la parte proximal y en la distal del cuello del aneurisma para que no protruya en el interior del mismo. Por norma general solemos calcular la longitud multiplicando el calibre de la arteria por 1.5 (Fig 72 y 73)

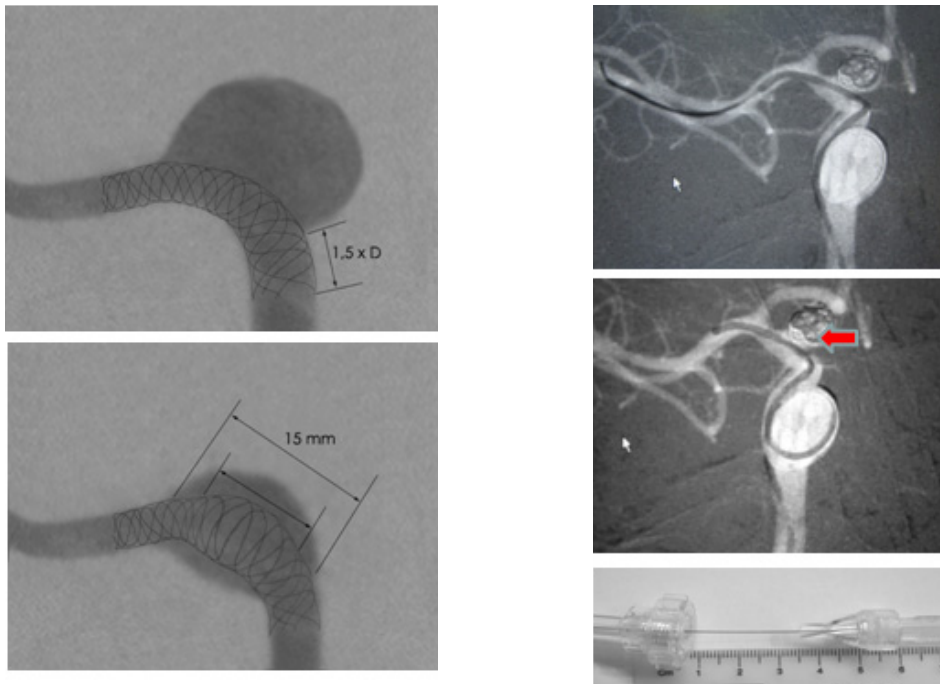


Figura 73 Selección de la longitud del stent

5.3.4.2 Sistema divisor de flujo

El sistema de divisor de flujo para reconstrucción arterial utilizado fue el stent Silk + (SFD; Balt, Montmorency, France) que es un stent diseñado específicamente para la reconstrucción de aneurismas de cuello ancho, constituido por un cilindro de malla, de

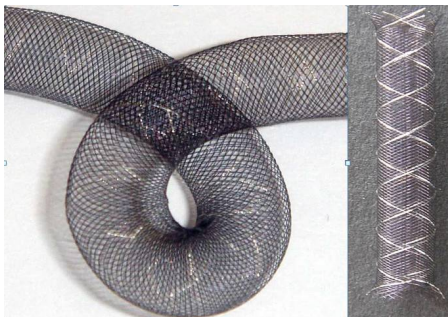


Figura 74 Silk + “flow diverter”

celda cerrada compuesta de 48 filamentos trenzados de nitinol y 35 microfilamentos de platino dispuestos en cuatro marcas radio-opacas longitudinales, que producen una amplia cobertura metálica de la superficie del cuello del aneurisma (aproximadamente 35%), con una buena radio-opacidad pudiendo ser recuperado y/o recolocado de nuevo hasta el 90% de su despliegue (Fig. 74).

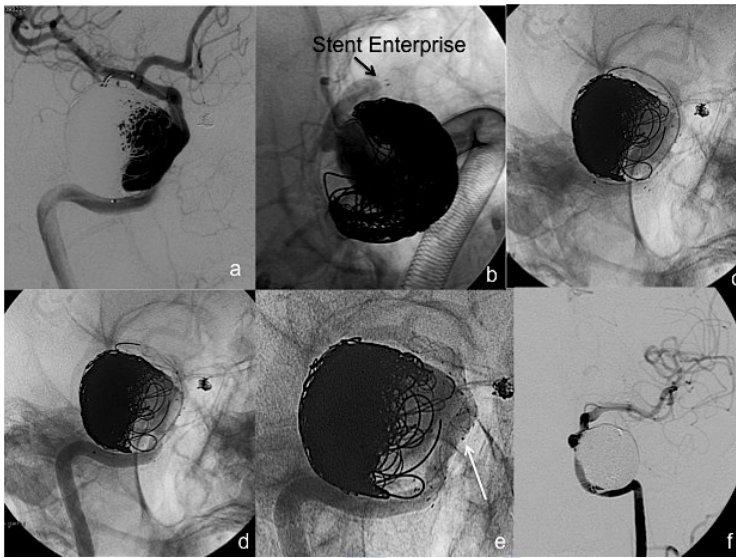


Figura 75 Aneurisma del segmento cavernoso de la arteria carótida interna tratado con coils con repermeabilización (a), se realiza un segundo tratamiento con stent Enterprise y coils (b) permaneciendo con flujo intra-aneurismático y se decide tratamiento con Silk+ dentro del stent Enterprise (c,d,e) obteniendo oclusión aneurismática completa

El stent es introducido dentro de su propio microcatéter (Vasco +21 ó Vasco +25 Balt, Montmorency, France) navegando a través de él con la ayuda de la guía de liberación. El stent de forma estándar está disponible en diámetros entre 2.0 mm. y 5.5 mm y longitudes entre 15 a 40 mm, es bastante

flexible, con una

fuerza radial relativamente más baja que otros stents de celdas cerradas. En algunas ocasiones, teniendo en cuenta el potencial de migración del stent y la dificultad de adaptación en los vasos con estenosis, se realiza “stenting” coadyuvante con otros stents con mayor fuerza radial, como son el stent Leo+ (Balt, Montmorency France), el Neuroform (Boston Scientific Corporation Natick, USA) o Enterprise (Cordis Neurovascular, Miami Lakes, FL) (Fig. 75 y 76).

Como resultado de su baja porosidad, el SFD reduce la tensión de cizallamiento de la pared aneurismática e induce a la estasis de sangre en el interior del aneurisma, fomentando la trombosis. Además, estimula el crecimiento endotelial y neointimal a través del cuello del aneurisma, dando lugar a un efecto general de reconstrucción de la pared del vaso y la corrección de la alteración hemodinámica.

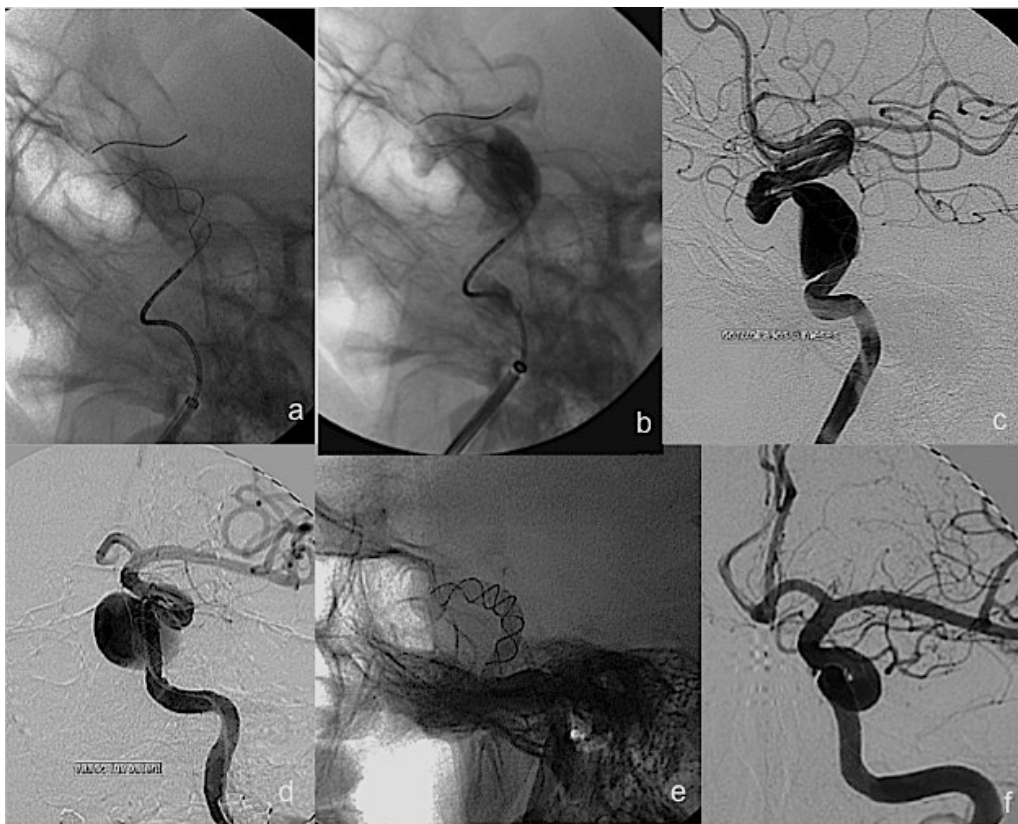


Figura 76 Aneurisma gigante del segmento cavernoso de la arteria carótida interna tratado con stent Leo+ (a,b), en el seguimiento angiográfico a los 3 meses se evidencia importante relleno aneurismático de contraste (c) y se decide completar tratamiento con stent Silk+ (d,e), obteniendo oclusión aneurismática completa en el control a los 6 meses

5.3.4.3 Preparación del dispositivo

- El conjunto Silk+ consta de:
 - 1 catéter portador Vasco+21 (se usa en Silk+ de diámetros desde 2.0 a 4.5mm) ó Vasco+ 25 (se usa en Silk+ de diámetros desde 4.5 a 5.5 mm)
 - 1 conector en Y con un adaptador en la rama lateral ANRYV
 - 1 prótesis Silk+ montada en el empujador, presentado todo ello en un tubo introductor

El microcatéter Vasco+21, es un catéter especialmente diseñado para la liberación de los Stent Leo + y Silk +, que presenta una marca radio-opaca distal (Vasco+ ORX) con

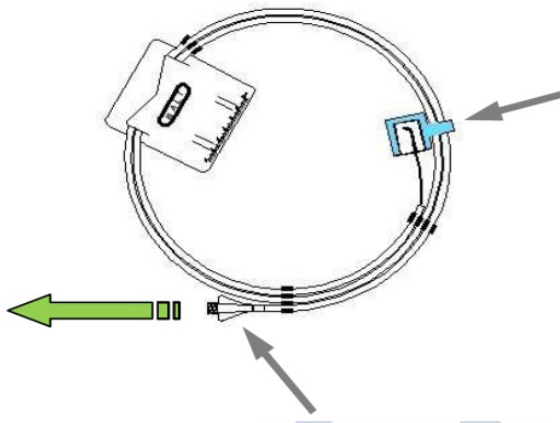


Figura 77 Microcatéter Vasco + en el embalaje

una curvatura distal preformada "multipropósito" (MP: aproximadamente con un ángulo de 45°) (Fig. 77). Generalmente no conviene modificar la curvatura. La curvatura distal está protegida en el embalaje con un blister, que no debe ser manipulado. La apertura incorrecta o la retirada pueden dañar o doblar el extremo distal del catéter, lo que puede provocar

el bloqueo del Silk+ y la impactación del catéter durante la colocación. Se debe evitar manipular la parte distal del Vasco+21, tirando enérgicamente del conector proximal para quitarlo del tubo protector con objeto de liberar el catéter. Su extremo distal preformado sale del blister protector sin obstrucción, teniendo especial cuidado de no lavar el catéter antes de hacerlo.

A continuación se lavará totalmente el catéter portador Vasco+21, comprobando que la válvula del conector en "Y" no tiene fugas. Si la sangre refluye hacia el interior del catéter y satura el Silk+ cerrado, éste puede quedar fijado por la fibrina y no se abrirá una vez colocado fuera del catéter. Es recomendable bañar el stent con 1ml. de heparina pura previamente.

La guía portadora, es una guía metálica que presenta un "flopy" distal radio-opaco de 15 mm y a continuación soporta el Silk+ mediante un pequeño tubo plástico que la recubre (marca opaca distal) que presiona el stent contra el Vasco+, facilitando su desplazamiento y su recuperación. En la unión de la guía portadora con la de posicionamiento se encuentra la marca radioopaca proximal que cuando coincide con la marca del Vasco+ nos sirve de referencia para la liberación del stent (Fig. 78 y 79).

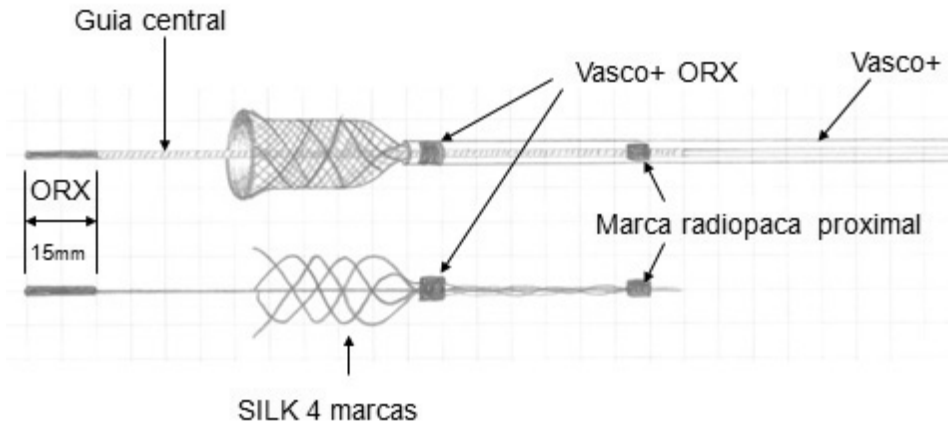


Figura 78 Marcas radio-opacas del sistema

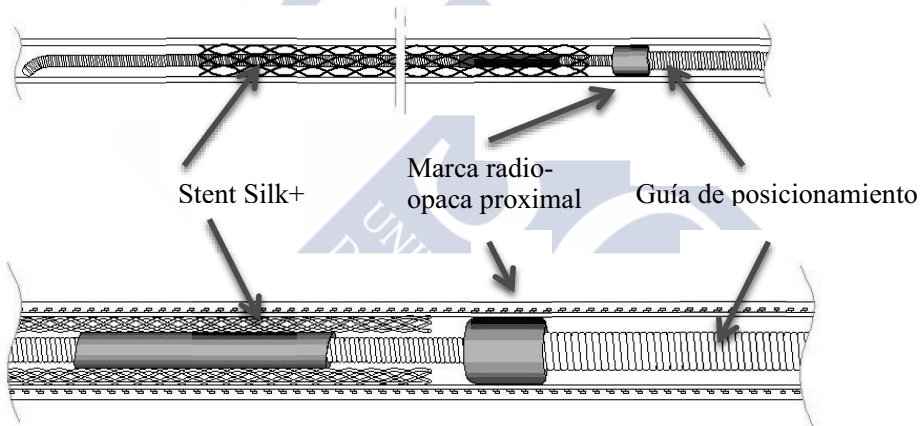


Figura 79 Sistema de fijación del stent

5.3.4.4 Preparación para el despliegue del Stent

Para desplegar un stent Silk+ es obligatorio un control perfecto de los movimientos de "empujar y tirar", así como una estabilidad absoluta de los catéteres. Por tanto, es importante dedicar tiempo a construir una plataforma coaxial estable para garantizar el "control biunívoco" de las manipulaciones del facultativo.

Para acceder a la circulación se colocó un introductor largo 6F (80 cm Balt IVA 6F 80 ó Destination, Terumo) en la carótida común o en la carótida interna proximal o en la arteria vertebral. El introductor largo no debe tener una longitud mayor de 80 cm (en concreto, un revestimiento de 90 cm no resulta adecuado), ya que sobresaldrá

innecesariamente del paciente y puede impedir la colocación de otros catéteres en una posición suficientemente distal para posicionar el Silk+ con seguridad.

Para permitir una colocación muy distal con alta estabilidad, a través del introductor largo, se utilizaron catéteres guía (Fargo, Balt Montmorency France ó Neuron, Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) diseñados para éste propósito. Estos catéteres, en relación con otros catéteres guía, presentan una mayor resistencia a la ondulación distal y poseen un mayor diámetro interno, lo que facilita la inyección de contraste (para la anatomía topográfica). Además el catéter guía Fargo, puede colocarse fácilmente en posición distal, en el sifón carotídeo o en la arteria basilar, proporcionando un soporte y una seguridad óptimos durante el despliegue del Silk +.

Una vez posicionado el introductor largo, con la ayuda de una microguía de 0,014” ó 0,016”, introducimos el Vasco+ y lo navegamos hasta una localización muy distal al cuello del aneurisma (por ejemplo nunca dudamos en montar el Vasco+ 21 en la arteria cerebral media en caso de aneurismas paraoftálmicos) tratando siempre de dejarlo posicionado en una parte recta de la arteria. A continuación, enderezamos el Vasco+21 lo máximo posible a fin de eliminar o reducir las curvaturas. Esto facilitará insertar parcialmente el introductor del Silk + en el conector en “Y”.

5.3.4.5 *Introducción y navegación del Silk+*

El sistema de introducción es similar al de un coil, posicionando el tubo introductor en la parte media del conector en Y del Vasco+, lavándolo hasta que la solución salina salga por el extremo proximal de introductor durante un mínimo de 30 segundos y posteriormente, mediante la ayuda de la guía empujadora movilizamos el Silk +, hacia delante y hacia atrás hasta que haya desaparecido cualquier burbuja de aire en el interior del sistema introductor y al mismo tiempo comprobamos que el Silk+ esta bien sujeto a la guía.

A continuación, avanzamos el introductor hasta que realice contacto pleno con el conector del Vasco+21 (el contacto debe ser completo, pero sin ejercer gran presión) y ajustamos firmemente el conector en “Y” para evitar cualquier movimiento entre el introductor y el conector.

En esta fase debemos de ser conscientes de que el paso del Silk+ produce notables fuerzas de distracción entre el conector y el introductor, si este último se desplaza,

probablemente se produzca una liberación prematura, atoramiento del stent en el cono del Vasco+ ó alteración en la parte distal del Silk+ que impedirá la expansión distal de la prótesis cuando se realice su despliegue.



Figura 80 Avance inicial del Vasco+ y el Silk+

Una vez introducido el Stent sin complicaciones, continuamos avanzando el Silk+ hasta el extremo distal de Vasco+21(Fig. 80), verificando la ausencia de fugas del fluido de perfusión en el conector en “Y”, y teniendo precaución de no torsionar nunca la guía portadora.

5.3.4.6 Despliegue del Silk+

Una vez que la parte distal de la guía portadora esta posicionada justo en la punta del Vasco+, se empuja hacia el exterior el extremo distal radio-opaco de la misma (mide 15 mm) (Fig. 81).



Figura 81 Guía portadora saliendo del Vasco+

En el siguiente paso retiramos el Vasco+21 creando un "punto fijo" sobre la guía portadora (como con un stent Neuroform y Enterprise) hasta que sobresalga el Silk+ y se despliegue aproximadamente hasta un 1 cm (Fig. 82). Esta manipulación garantiza que Silk+ no se mueva distalmente, lo que podría provocar acodamientos de la guía portadora, dañando la pared del vaso sanguíneo. Al utilizar esta técnica, el Silk+ se acorta durante el despliegue y la parte distal se retrae, lo que evita cualquier movimiento traumático. Si no se



Figura 82 Inicio del despliegue del Silk+

utiliza esta técnica, generalmente se provoca un ligero espasmo anular en el extremo distal de Silk+, que podría causar una reducción del flujo ó que el segmento distal del stent sea incapaz de expandirse.

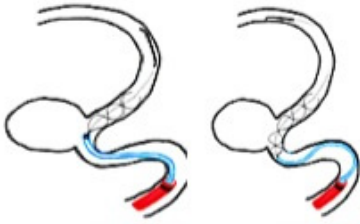


Figura 83 Ubicación idónea del stent y retirada del Vasco+

Una vez desplegado el Silk+ aproximadamente 1 cm, tirando de forma simultánea del microcatéter y de la guía portadora ubicamos el stent en la posición idónea para la cobertura del cuello aneurismático (Fig. 83). Continuamos desplegándolo retirando lentamente el microcateter y ayudándolo con un ligero avance de la guía portadora. Durante este proceso si la apertura no es la idónea, el stent puede ser reenvainado (reenvainable hasta un 90% de su despliegamiento) y volver a repositonarlo.

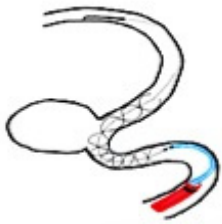


Figura 84 Marcas radio-opacas del Vasco+ y la guía portadora

Cuando estamos satisfechos con su posicionamiento y seguros de que está correctamente desplegado en toda su longitud y su aposición es completa a la pared arterial procedemos a su liberación, retirando el microcateter hasta que su marca radio-opaca sobrepasa el marcador radio-opaco proximal de la guía portadora (Fig. 84). Una vez que comprobamos que el stent está liberado, verificamos que la guía portadora avanza libremente en la vasculatura distal y a continuación la retiramos observando como el microcatéter, por efecto de la presión de reculamiento que se produce, avanza hacia el interior del stent (Fig. 85).

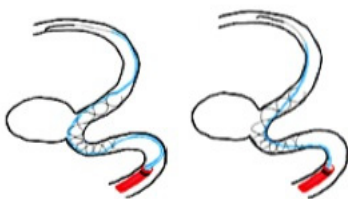


Figura 85 Retirada de la guía portadora

Antes de retirar el Vasco+21, realizamos todas las exploraciones angiográficas necesarias. Mientras el Vasco+21 permanezca en su ubicación dentro del stent, nos puede facilitar colocar un segundo Silk+ (utilizando el mismo Vasco+21), es decir, construir un "Silk telescópico" o colocar un balón de remodelado si se requiere, utilizando una guía

metálica de intercambio a través de Vasco+21 (Eclipse con Steel12D300: guía metálica 0,012"/300 cm de longitud). Este paso adicional rara vez es necesario si se han ejecutado correctamente todos los pasos descritos anteriormente.

Después de comprobar meticulosamente que son satisfactorios todos los aspectos del despliegue del Silk+ se puede retirar el Vasco+21.

Por último estudiamos minuciosamente las variaciones hemodinámicas postimplantación. Se ha observado un fenómeno en el que las arterias "desaparecen" debido a una alteración de los equilibrios de presión con las arterias comunicantes, en las que no existe trombo ni presentan ninguna consecuencia clínica asociada. Asimismo puede observarse que el Silk+ impresiona con defectos de replección en su interior aunque el simple paso de una microguía metálica hace que la arteria vuelva a llenarse, sin que se aprecie ningún fenómeno trombótico.

En todo este proceso es necesario hacer una serie de recomendaciones en base a disminuir el número de complicaciones:

- Se debe procurar que los extremos del stent queden en segmentos rectos de la arteria, ya que si obtenemos una posición como en la figura 69 b hay riesgo de daño vascular y en el caso de que el dispositivo quede en una posición perpendicular al flujo como en la figura 69 c se puede producir la oclusión arterial. Hay que tener en cuenta, que experimentalmente la efectividad del sistema es menor en segmentos curvos [95], es así como si el ángulo de incidencia del flujo sanguíneo es paralelo al stent es más efectivo y un flujo perpendicular a el dispositivo sería incapaz de realizar el efecto divisor del flujo, aunque esto in vivo en ocasiones no es evitable.
- Cuando el Stent no se libera fácilmente debemos de retirar el microcatéter aproximadamente 2 cm, sin mover la guía portadora y luego podemos realizar un pequeño movimiento de rotación de la guía de liberación, nunca superior a 90 grados, en dirección y en contra de las manecillas del reloj, luego retroceder el catéter nuevamente hasta llegar al stent.

- Una vez desprendido, el extremo proximal del Silk+ puede no quedar totalmente desplegado (sobre todo en un tramo curvo). La técnica más eficaz consiste en empujar el extremo proximal con el Vasco+21 y obligarlo a que se abra.
- Es esencial dedicar tiempo a mover el Vasco+21 a lo largo de la guía portadora dentro del Silk+ para colocarlo de forma muy distal (a veces será conveniente enderezar la guía portadora para evitar que el Vasco+21 "choque" en el extremo proximal del Silk+). Durante esta maniobra, el catéter presionará contra la pared interior del Silk+ y mejorará su aposición con la pared de la arteria. Seguidamente, se extrae la guía portadora y se endereza el Vasco+21 aplicando una tracción lenta y suave, de esa forma, presionamos contra las paredes opuestas del Silk+ y garantizaremos una buena aposición. Esta técnica se conoce como "masaje interno" (Fig. 85). y se trata de evitar el mal posicionamiento del stent (ovalización o retorcimiento "kinking") por pobre adherencia a la pared vascular.

5.3.4.7 Después del procedimiento

- Si no existen contraindicaciones, puede administrarse heparina a bajas dosis (20 UI/Kg/h) al paciente durante veinticuatro horas.
- Medicación posterior: Clopidogrel (Plavix) 75 mg/día y Aspirina 100 mg/día.

El consenso actual consiste en administrar clopidogrel (Plavix) durante un mínimo de 3 meses y durante 6 meses si del saco del aneurisma cubierto por el Silk+ surgen arterias comunicantes.

La Aspirina se administra durante 1 año.

Es importante que se establezca plena comunicación y entendimiento con el paciente para garantizar que se respeta este régimen farmacológico; se han observado diferentes complicaciones debido a una interrupción prematura de esta premedicación por parte del paciente.

- En el caso de tratamiento de un aneurisma gigante, frecuentemente se observa que el tamaño del aneurisma aumenta durante el período de trombosis después de la colocación del Silk+, probablemente debido a una respuesta inflamatoria que produce edema cerebral perianeurismático, también observado en otros tipos de tratamiento endovascular de aneurismas con rápida trombosis del saco [26]. Este fenómeno puede causar:

- Cefalea
- Agravamiento de los síntomas (más frecuente, visuales)
- "Estenosis" arterial debida a la compresión ejercida por el efecto de masa del aneurisma (sobre todo, si la arteria está comprimida contra una estructura ósea).

Los fenómenos pueden persistir durante un período de 3 a 8 días, generalmente durante las 2 semanas posteriores a la intervención, o después de la interrupción de la antiagregación con Clopidogrel.

Pueden administrarse corticoides para minimizar las consecuencias de la respuesta inflamatoria, aunque no está completamente demostrado que éstos modifiquen síntomas como la cefalea.

5.4 GRADO DE OCLUSIÓN

Al final del procedimiento de embolización se realizó una angiografía para valorar el grado de oclusión aneurismática mediante dos escalas, la clasificación modificada de Raymond-Roy (“oclusión completa”, “cuello residual” o aneurisma residual”) donde los grupos de “oreja de perro” y “cuello residual” fueron combinados con el grupo de “aneurisma residual” [371, 373, 394] (Fig. 86).



Figura 86 Escala de Raymond-Roy

Y la escala de Kamran desarrollada por la Unidad de Investigación Neurovascular y Neuroradiológica de la universidad de Oxford [207], que fue diseñada utilizando 5 puntos en la valoración del grado de la oclusión en aneurismas saculares y fusiformes, y tres en la valoración de la arteria parental. La importancia de la escala de Kraman es que nos permite valorar los resultados angiográficos post-implantación del stent derivador de flujo desde 2 aspectos:

- Grado de oclusión aneurismática en una escala de 5 puntos (0, 1, 2, 3, 4), asignando al punto 4 el grado más alto de oclusión y el estado del diámetro de la arteria parental (letras a, b y c). (Fig. 87).

➤ *Grado de oclusión*

a. En aneurismas saculares

- 0: Ningún cambio en el flujo intra aneurismático
- 1: Contraste residual mayor del 50% del volumen del aneurisma pretratamiento (incluyendo estasis del contraste o reducción de la densidad en el interior del aneurisma).
- 2: Contraste residual menor del 50% del volumen del aneurisma pretratamiento.
- 3: Contraste residual confinado al cuello
- 4: Ningún relleno residual. Obliteración completa del aneurisma

b. En aneurismas fusiformes, las medidas que se recogen, son el ancho máximo (W), la máxima longitud (L) y el diámetro del FD (FDw). A continuación del tratamiento, la anchura del saco remanente (w) es medida a un lado y al otro del flow diverter implantado (w1 y w2) y estas dos medidas se suman para obtener un valor medio estimativo de la anchura saco remanente ($w=w1+w2$) y de la longitud (L) que es medida en la zona de máximo relleno de contraste. W-FDw y L son parámetros que son utilizados para comparar las dimensiones del saco (w y l) en las angiografías de seguimiento.

- 0: Ningún cambio en el flujo intra aneurismático
- 1: Contraste residual mayor del 50% del volumen del aneurisma pretratamiento en longitud (l) y anchura (w)
- 2: Contraste residual menor del 50% del volumen del aneurisma pretratamiento en longitud (l) o en anchura (w)
- 3: Contraste residual menor del 50% del volumen del aneurisma previo al tratamiento en longitud (l) y en anchura (w)
- 4: Ningún relleno residual. Obliteración completa del aneurisma

➤ Estado de la arteria parental tras la implantación del FD

- a: Ningún cambio en el diámetro de la arteria parental
- b: Estrechamiento de la arteria parental
- c: Oclusión de la arteria parental

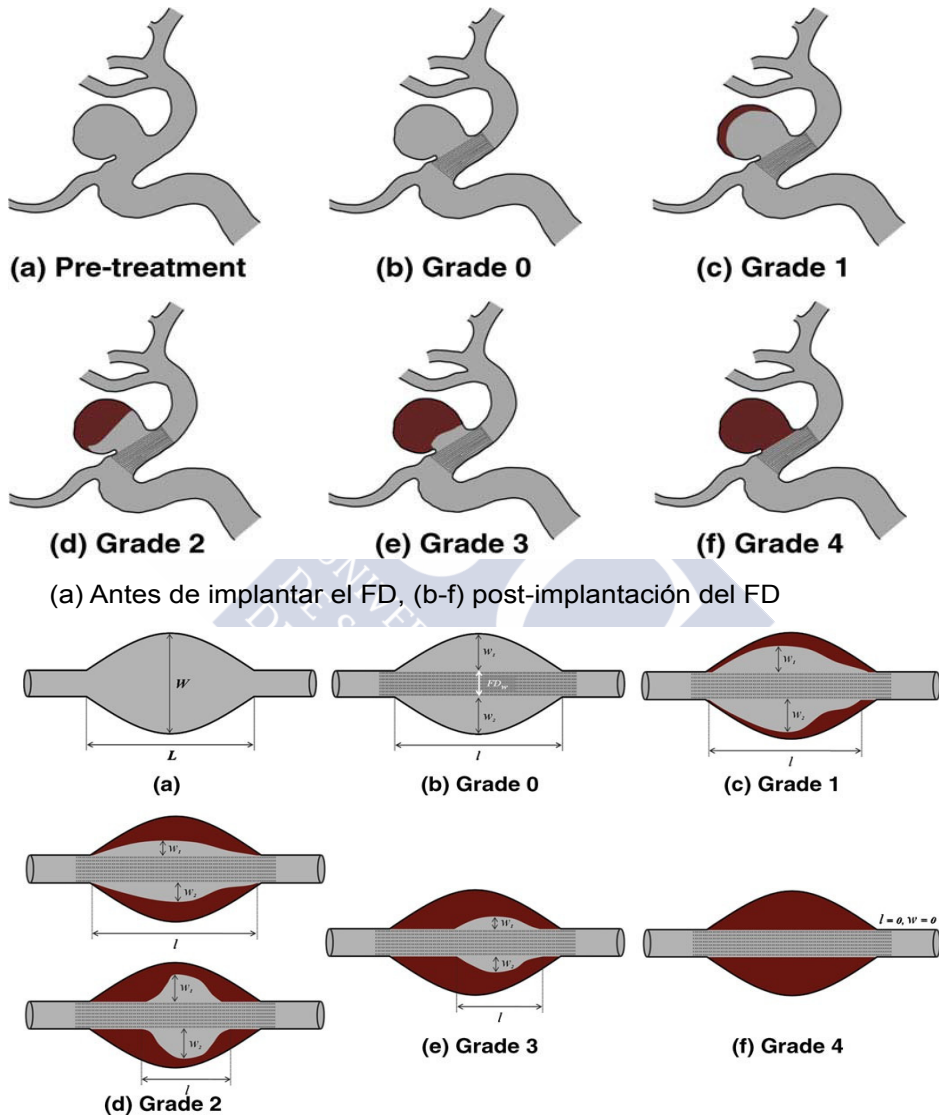


Figura 87 Clasificación de Kamran. Gráficos tomados del artículo “Assessment of angiographic outcomes after flow diversion treatment of intracranial aneurysms: a new grading schema”. Kamran y cols. 2011

5.5 COMPLICACIONES, MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Todas las complicaciones/eventos adversos del procedimiento, tanto transitorias como permanentes fueron verificadas y registradas. Las complicaciones post-procedimiento también fueron registradas y valoradas desde el punto de vista de su relación con el procedimiento.

En la valoración de la morbilidad se incluyeron todas las complicaciones que causaron síntomas clínicos transitorios y permanentes, los casos de procedimientos letales fueron incluidos en la mortalidad.

Definimos las complicaciones/ efectos adversos así basandonos en Goldfarb [150]:

- Evento adverso: Cualquier evento nocivo que ocurre en los pacientes de la revisión relacionado con el procedimiento o el dispositivo independiente que se hayan resuelto sin consecuencias para el paciente o no.

-Eventos adversos graves:

Son aquellos que:

- Conllevan a la muerte
- Conllevan a deterioro grave en la salud del paciente y que dan lugar a una lesión o enfermedad potencialmente mortal, un deterioro permanente de una estructura o función, que el paciente requiera una hospitalización prolongada o una intervención médica o quirúrgica para evitar un deterioro permanente de la estructura del cuerpo o una función del cuerpo.

-Efectos adversos graves en relación con el sistema: Evento indeseable en relación con el dispositivo que ha producido consecuencias propias de un evento adverso sea por dificultades con el dispositivo en sí o con su liberación.

5.6 VIABILIDAD TÉCNICA

El tratamiento fue considerado viable si el stent divisor de flujo pudo ser desplegado, en caso contrario fue considerado inviable. Los procedimientos con fracaso técnico no fueron incluidos en los seguimientos clínicos ni angiográficos, pero si fueron incluidos en la valoración de las complicaciones del procedimiento, en la morbilidad y en la mortalidad

5.7. SEGUIMIENTO

5.7.1 Seguimiento angiográfico

El protocolo de seguimiento angiográfico fue individualizado para cada paciente, por lo que hubo mucha variación interindividual. Las condiciones clínicas y edad de los pacientes fueron tomadas en cuenta, así como los resultados angiográficos iniciales al final del tratamiento.

Generalmente el protocolo incluyó un control angiográfico a los 6 meses, otro al año y uno final a los 2 años después del tratamiento. Si el control angiográfico inicial, no resultó satisfactorio realizamos un primer control a los 3 meses.

Cuando el tratamiento inicial no resulto satisfactorio, o cuando el aneurisma en su control mostró recanalización o crecimiento, el caso fue reevaluado para su retratamiento.

El tiempo medio de seguimiento fue de 23.8 meses.

5.7.2 Seguimiento clínico

El estado clínico de los pacientes fue registrado retrospectivamente con datos del archivo de los pacientes del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Hospital General de Cataluña, Hospital Universitario Donostia de San Sebastián y Hospital Son Espases de Palma de Mallorca.

Los resultados de los pacientes fueron clasificados utilizando la escala de Rankin modificada (RSm) [31, 367] (Tabla 5).

Escala de Rankin modificada	
0	Ningún síntoma
1	Sin discapacidad significativa a pesar de los síntomas
2	Discapacidad leve
3	Discapacidad moderada
4	Discapacidad moderada/severa
5	Discapacidad severa
6	Muerte

Tabla 5 Escala de Rankin modificada

5.7.3 Recopilación de datos

Todos los datos recogidos fueron introducidos en una base de datos electrónica común para todos los centros, de acuerdo a los parámetros de estudio. Fueron incluidos los siguientes parámetros específicos en relación a la historia del paciente, características de los aneurismas, tratamiento endovascular y hallazgos en el seguimiento:

➤ Historia del paciente:

- Nombre, sexo y fecha de nacimiento
- Unidad de referencia
- Historia del sangrado intracraneal e intervenciones endovasculares o quirúrgicas previas
- Presentación clínica del aneurisma.
- Hallazgos del TC en relación a la escala de Fisher si hubo HSA previa

➤ Características de los aneurismas:

- Localización y morfología
- Medidas de diámetro máximo del saco y de arteria proximal y distal al aneurisma

- Anchura del cuello y relación cuello-cúpula
- Participación de la arteria parental
- Bordes del aneurisma (Regulares/irregulares, cúpula secundaria)
- Fecha y método de diagnóstico
- Roto o no roto
- Etiología conocida (disecante/relacionado con el flujo/enfermedad asociada)

➤ Tratamiento endovascular:

- Motivo de elección para tratamiento con SFD
- Fecha del primer tratamiento
- Tiempo transcurrido desde la rotura hasta el tratamiento
- Fecha de retratamiento
- Número, tipo y sistemas utilizados
- Técnicas utilizadas (Catéter simple, “remodeling con balón”, “stenting” u oclusión arterial)
- Complicaciones del procedimiento
- Complicaciones resueltas/no resueltas
- Resultados angiográficos inmediatos
- Resultados clínicos
- Abandono del tratamiento y razones del abandono
- Medicación usada previa e intraprocedimiento

➤ Hallazgos en el seguimiento:

- Fecha
- Resultados angiográficos y método de imagen
- Indicaciones para el tratamiento adicional
- Necesidad de continuar el seguimiento.

5.7.4 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico utilizamos la versión IBM SPSS Advanced Statistics 20.0 para MAC. Los parámetros descriptivos fueron evaluados para un set completo de datos. La descripción de las variables continuas se realizó mediante la media y desviación estándar si la distribución fue normal o con la mediana y rango de percentiles en caso contrario. Las variables categóricas se describieron mediante porcentajes. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas con un valor de P inferior a 0.05 y muy significativas con un valor de P por debajo de 0.01.



6. RESULTADOS

6.1 PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS DE LOS ANEURISMAS

Hemos recogido datos retrospectivamente de 157 pacientes con 180 aneurismas intracerebrales no rotos agudamente en un período entre Julio del año 2008 y Diciembre del año 2013. En cuanto a las características de los pacientes, 119 (75.7%) fueron mujeres y 38 (24.2%) hombres (Relación de 3:1), con un promedio de edad de 56.22 con rangos entre 19 y 80 años (Tabla 6).

De los 180 aneurismas, 166 fueron de morfología sacular (14 gigantes 48 grandes y 104 pequeños) y 14 eran fusiformes (1 gigante, 8 grandes y 5 pequeños) (Fig. 88). En total, 15 aneurismas gigantes (8.33%), 56 aneurismas grandes (31.1%) y 109 pequeños (60.5%). El promedio del tamaño de los aneurismas fué de 11.36 mm con rangos entre 2 y 42 mm.

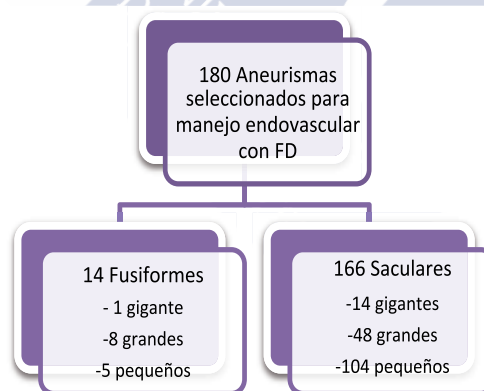


Figura 88 Características de la forma y tamaño de los aneurismas

Del total de los aneurismas, 14 (7.7%) estaban ubicados en territorio posterior (8 arteria basilar, 4 arteria vertebral y 2 en arteria cerebral posterior) y 166 (92.2%) en territorio anterior (158 en la arteria carótida interna, 6 arteria cerebral media, 2 arteria cerebral anterior) (Fig. 89 y tabla 7). Un total de 128 aneurismas (71.11%) tenían una relación cuello /cúpula desfavorable (< 1.6) con un promedio de relación cuello /cúpula de 1.49.

Rangos edad	Sexo		Total general
	F %	M %	
15-30	1,24	0,62	1,86
31-45	12,42	1,86	14,29
46-60	39,13	12,42	51,55
61-75	18,63	8,07	26,71
76-80	4,35	1,24	5,59
Total general	75,78%	24,22%	100,00%

Tabla 6 Edades y género por grupos y porcentajes

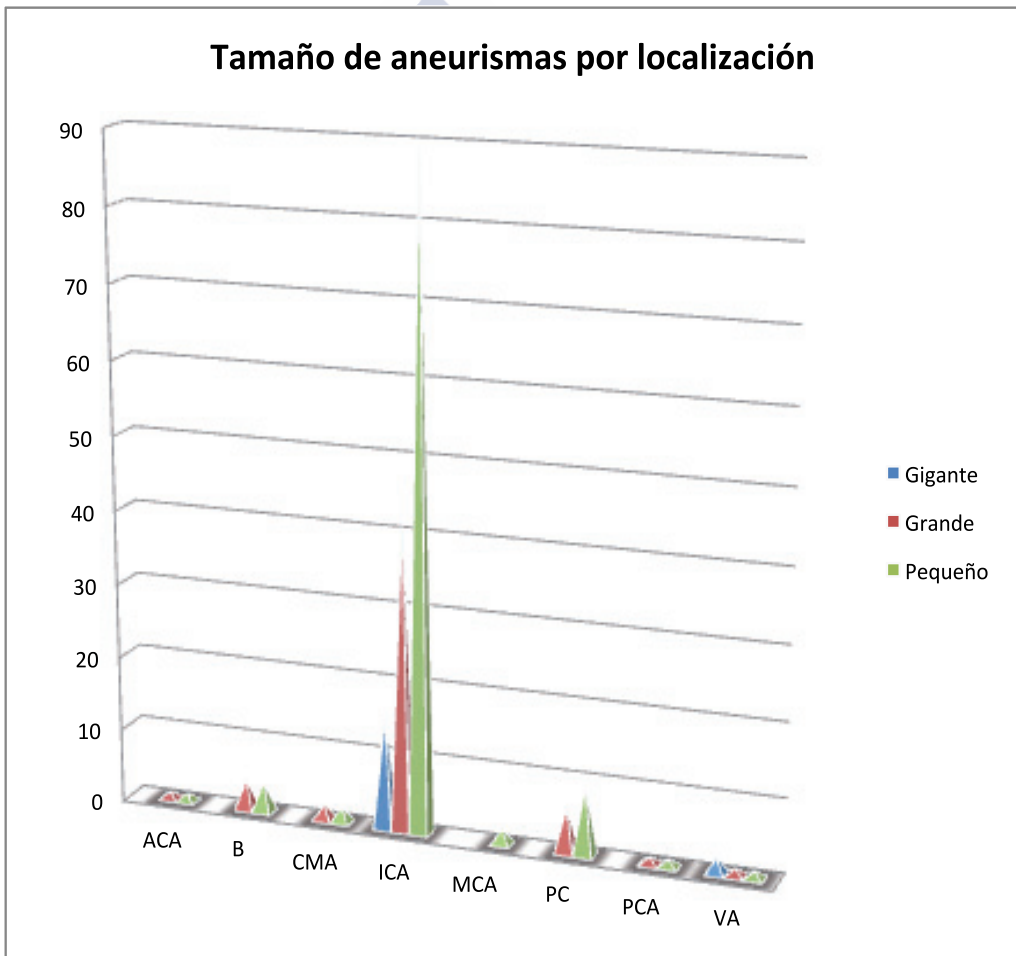


Figura 89 Frecuencia de localización y tamaño aneurismático

Tamaño									
Localiz.	ACA	ACM	ACoA	ICA	B	ACoP	PCA	VA	Total general
Gigante				14				1	15
Grande	1	4	2	38	4	5	1	1	56
Pequeño	1	2	2	85	4	12	1	2	109
Total general	2	6	4	137	8	17	2	4	180

Tabla 7 Tamaño y localización de los aneurismas

En nuestra serie, 80 pacientes (50.9%) eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico de manera incidental, a otros 31 (19.7%) se les realizó una prueba diagnóstica de imagen por síntomas inespecíficos como cefalea o vértigo, 25 pacientes (15.9%) debutaron con síntomas de déficit de pares craneales, 4 pacientes presentaron ictus isquémicos, 2 con eventos isquémicos transitorios y el resto fueron pacientes con aneurismas tratados previamente (vía endovascular o quirúrgicamente).

El estado clínico inicial de los pacientes fué medido con la escala de Rankin modificada (RSm). En el caso de 116 pacientes (73.88%) el puntaje de la RSm fué de 0, en 24 pacientes (15.28%) de 1, en 12 pacientes (7.64%) de 2, en 3 pacientes (1.91%) de 3, en 1 paciente (0.63%) de 4 y 1 paciente con RSm de 5 (Tabla 8).

Grupos de edad	Escala de Rankin m al inicio						Total general
	0	1	2	3	4	5	
15-30	1	2					3
31-45	16	1	1	2	1		21
46-60	61	13	6			1	79
61-75	33	5	4	1			43
76-80	5	3	1				9
Total general	116	24	12	3	1	1	157

Tabla 8 Escala de Rankin modificada al inicio por grupos de edades

De los aneurismas tratados por recurrencia 27 habían tenido tratamiento previo por vía endovascular (18 embolizados con coils de platino, 3 tratados con stent Leo+, 1 con stent Silk +, 1 con material embólico Onyx, 3 habían tenido tratamiento combinado con coils + stent Leo+ y 1 con Leo + stent Silk+) y 10 de éstos habían presentado hemorragia subaracnoidea por rotura aneurismática previa.

Se realizó doble antiagregación plaquetaria, consistente en 75 mg. de Clopidogrel (Plavix) y 150 mg. de ácido acetilsalicílico (Aspirina) durante los 7 días precedentes al procedimiento en un 99% de los pacientes, en un caso se usó solo antiagregación con Clopidogrel por intolerancia del paciente a salicilatos, sin incidencias.

6.2 DESPLIEGUE DEL STENT SILK+

El despliegue del stent Silk+ se intentó en 157 pacientes con 180 aneurismas. Se han realizado 211 sesiones de tratamiento y se usaron 182 dispositivos, 153 (85%) fueron sometidos a una única sesión, 18 (10%) a dos sesiones, y 9 (5%) a tres o más sesiones. En nueve pacientes, dos aneurismas fueron tratados en la misma sesión. La medida de stent más usado fue el 4 x 20 mm, que se usó en el 26.4 % de los casos. El despliegue del stent se alcanzó en 175 casos (96.1 %) y en 7 casos (3.8 %) no se logró el despliegue del dispositivo (en 4 casos por no lograr la estabilidad del sistema debido a la anatomía del paciente, en 2 casos no hubo apertura adecuada del stent al liberarlo parcialmente y en el último caso presentó disminución flujo de la arteria coroidea por lo que se decidió retirar el dispositivo).

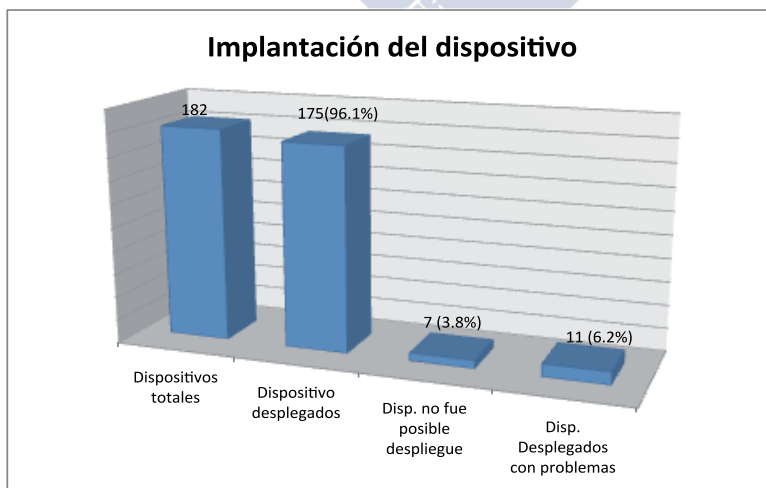


Figura 90 Viabilidad del despliegue del stent

Aunque despliegue del dispositivo se realizó en 175 casos, hubo 11 que presentaron algún problema en el despliegue (Fig. 90).

De los 11 casos (6.2%) en que se dió un despliegue incorrecto del dispositivo, 8 fueron debidos a el plegamiento/*kingking* o a inadecuada apertura por lo que se requirieron maniobras adicionales como uso de balón de angioplastia (“stentplastia”) en 6 de ellos, de los cuáles, un paciente con un aneurisma de tamaño pequeño tuvo desenlace fatal debido a rotura aneurismática secundario a maniobras adicionales, en 2 casos se decidió ocluir el vaso parental tras realización de test de oclusión carotídeo para valorar compensación de la vasculatura intracerebral, en otros 2 casos los dispositivos presentaron desplazamiento lo que implica una cobertura inadecuada/incompleta del cuello aneurismático lo que se resolvió con la implantación de otro stent Silk+ adicional en otro procedimiento programado y en el último caso el dispositivo se ve de aspecto “deshilachado” por lo que se decidió desplegar otro stent Silk+ en su interior para intentar evitar eventos tromboembólicos futuros (Fig. 91).

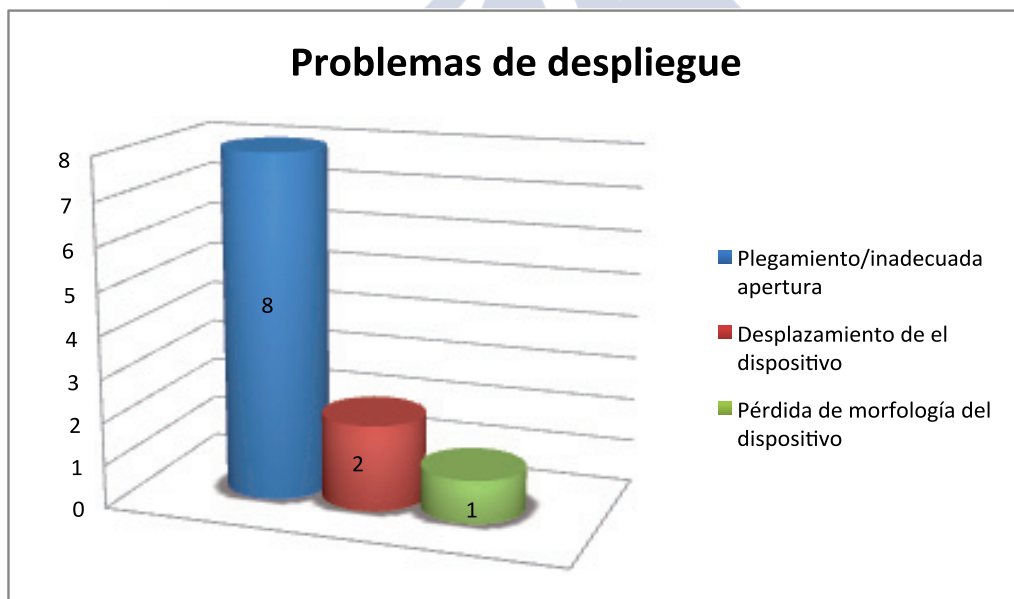


Figura 91 Problemas de despliegue del stent

Se trataron 180 aneurismas, incluyendo 10 aneurismas únicos tratados con varios stent silk+ y 18 pacientes con aneurismas adyacentes tratados con un único stent silk+. En 18 casos se usaron otro tipo de dispositivos dentro del mismo procedimiento además del

stent Silk+, en 10 casos se usaron coils de platino, en 4 casos un stent Leo+, en 2 casos un stent Leo+ más coils, en un caso dos stent Silk+ más coils y en un caso se uso un stent Solitaire como coadyuvante que se retiró al final del procedimiento.

6.3 COMPLICACIONES AGUDAS

Se tomaron como complicaciones agudas los eventos adversos ocurridos en las primeras dos semanas posteriores al procedimiento y que tuvieron relación directa con éste.

En nuestra serie se presentaron 11 oclusiones agudas del stent de las cuales 5 de ellas se resolvieron tras la administración de uroquinasa intraarterial y angioplastia con balón sin secuelas y en 3 casos se decidió la oclusión del vaso parental con balones largables. Como resultado clínico final en 3 casos se produjo un ictus leve/moderado como secuela, en 3 casos ictus graves y en el resto de los casos no presentaron secuelas posteriores. En uno de los casos, de los que se manejó con oclusión con balón largable del vaso parental debido al mal posicionamiento del stent y a su consecuente trombosis, fue un retratamiento de un aneurisma oftálmico con rápido recrecimiento que se decidió manejar con un segundo stent Silk+, presentó un ictus isquémico grave y muere posteriormente. Los otros 2 pacientes que tuvieron ictus isquémicos graves como complicación correspondían con tratamientos de aneurismas en el territorio posterior (un aneurisma de arteria vertebral gigante y otro de arteria basilar grande) (Tabla 9).

Finalmente, se presentaron 7 (4.45%) ictus isquémicos tempranos (primeras 2 semanas) de los cuales 4 estuvieron directamente relacionados con el mal posicionamiento del stent. En cuanto a localización, 4 se presentaron en el territorio anterior (3 con severidad leve /moderada y 1 grave que muere) y los otros 3 ictus isquémicos en territorio posterior, siendo todos graves y dos de ellos con desenlace fatal (Tabla 9).

EVENTOS VASCULARES ISQUÉMICOS	LOCALIZACIÓN ANEURISMÁTICA	TIPO Y TAMAÑO	COMPLICACIÓN/ SEVERIDAD	RESULTADO
TEMPRANOS				
1	ACI Supraclinoideo	Sacular pequeño	Moderada	Secuelas leves
2	ACI Cavernoso	Sacular pequeño	Leve	Resuelto
3	Vertebral	Sacular gigante	Severo	Muerte
4	Basilar	Fusiforme grande	Severo	Secuelas severas
5	ACI Oftálmico	Sacular grande	Severo	Muerte
6	Basilar	Fusiforme grande	Severo	Muerte
7	ACI Paraoftálmico	Sacular pequeño	Moderado	Secuelas moderadas
TARDÍOS				
8	ACI Paraoftálmico	Sacular pequeño	Leve / 44 días post-procedimiento	Secuelas leves
9	A. cerebral Media	Fusiforme pequeño	Leve /20 días post-procedimiento	Resuelto
10	ACI Oftálmico	Sacular pequeño	Leve /30 días post-procedimiento	Resuelto

Tabla 9 Complicaciones vasculares isquémicas tempranas y tardías

Complicaciones hemorrágicas se presentaron 4 (2.54%) en los primeros 6 días posteriores al procedimiento (3 hemorragias parenquimatosas y una subaracnoidea en área silviana de grado Fisher 2), todas se presentaron en tratamientos de aneurismas carotídeos saculares de la arteria carótida interna en los segmentos oftálmico /paraoftálmico (1 gigante, 2 grandes y 1 pequeño), de los cuales, en 2 casos que presentaron hemorragia parenquimatosa desencadenaron en la muerte de los pacientes en la primera semana (Tabla 10).

Tipo de evento hemorrágico/severidad	Localización en ACI	Tamaño	Tiempo post-procedimiento	Resultado
Hemorragia parenquimatosa severa	Segm. oftálmico	Gigante	6 días	Muerte
Hemorragia parenquimatosa leve/moderada	Segm. paraoftálmico	Grande	1er día	Resuelve sin secuelas
Hemorragia parenquimatosa severa	Segm. oftálmico	Pequeño	1er día	Muerte
Hemorragia subaracnoidea Fisher II	Segm. paraoftálmico	Grande	5 días	Resuelve sin secuelas

Tabla 10 Complicaciones hemorrágicas posteriores al tratamiento con FD

Hubo 2 casos de hematoma retroperitoneal tras punción arterial femoral y un caso de disección vascular carotídea iatrogénica, que se manejaron médicamente, sin intervenciones adicionales y no presentaron complicaciones posteriores. Un caso de reacción alérgica sistémica con broncoespasmo e hipotensión intraprocedimiento, que se resolvió con manejo medicamentoso pero causó desplazamiento del dispositivo en el momento de su liberación por los movimientos del paciente y requirió programación de un nuevo procedimiento tras su estabilización, para el despliegue de otro dispositivo en la posición adecuada para la cobertura aneurismática.

En resumen, el porcentaje de morbilidad aguda/subaguda fué del 7.6 % (12 de 157 pacientes). La mortalidad fue del 3.18 % (5 de 157 pacientes), dos de ellas debidas a grandes ictus isquémicos de territorio posterior y uno de territorio anterior, los otros dos casos por hemorragias parenquimatosas en la primera semana posterior al tratamiento, un aneurisma paraoftálmico grande con trombosis parcial el cuál presentó rotura aneurismática al 6to día después de un procedimiento sin complicaciones y el otro un aneurisma oftálmico pequeño previamente embolizado que requirió angioplastia con balón intraprocedimiento por mal apertura del stent.

6.4 COMPLICACIONES TARDÍAS

Son las complicaciones ocurridas entre las dos semanas y los cinco meses del tratamiento que se relacionan con el procedimiento. Hubo 3 casos (1.9%) de ictus isquémicos tardíos de severidad leve/moderada que se presentaron en un rango entre los 20 y los 44 días posteriores al procedimiento, en todos los casos se confirmaron pequeños infartos parenquimatosos cerebrales en territorios de circulación anterior sin secuelas graves, en uno de los casos se observó la oclusión de el vaso parental.

En nuestra serie no tuvimos casos de sangrados intracerebrales posteriores a la primera semana del tratamiento, ni tampoco nuevos casos de muertes relacionadas con el procedimiento en éste período (Fig. 92).



Figura 92 Distribución de la severidad del grupo total de complicaciones

A los 6 meses de seguimiento la morbilidad permanente fué evidenciada en 3 de 157 pacientes (1.9 %) siendo la causa en todos ellos eventos isquémicos leves en la circulación anterior (Tabla 11).

En resumen, las complicaciones/eventos adversos totales (agudos y tardíos) se observaron en 42 casos (26.7%) de los 157 pacientes (Tabla 12). Las complicaciones no fueron resueltas en la fase aguda en 12 casos (7.6%), como resultado en 4 casos se presentaron secuelas permanentes (2.54%), 3 casos presentaron déficit menores que resuelven con el tiempo y 5 casos de muertes (3.18%) (Fig. 93).

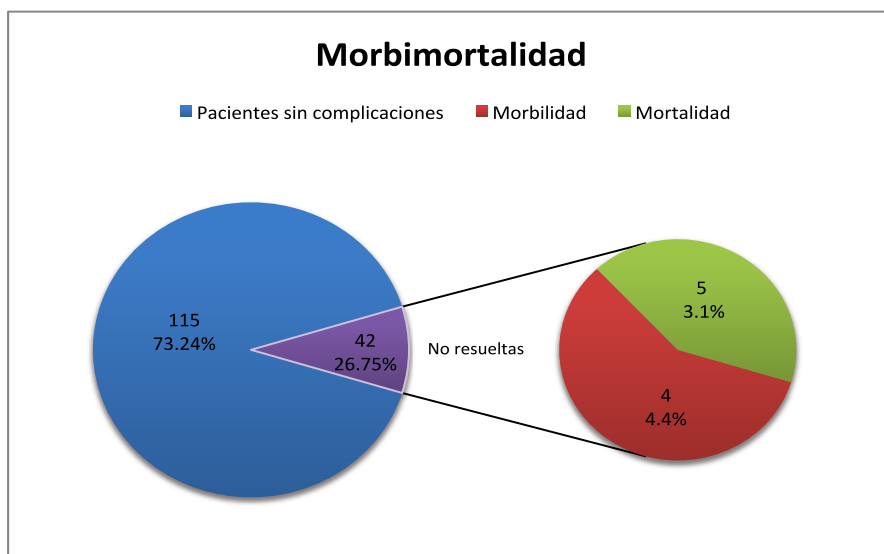


Figura 93 Distribución de la morbimortalidad

RELACIÓN ENTRE MORBIMORTALIDAD Y LOCALIZACIÓN ANEURISMÁTICA			
Localización	Pequeños (>10mm) 97 pacientes	Grandes (10-24mm) 46 pacientes	Gigantes (>24mm) 14 pacientes
Carótido-oftálmico /cavernosos 112 pacientes	3.8%	1.9%	0.6%
ACI / ACM / ACom 31 pacientes	0.6%	0%	0%
Vertebral / Basilar / PCA 14 pacientes	0%	1.27%	0.6%

Tabla 11 Relación entre morbimortalidad y localización aneurismática

	Procedimiento	Complicaciones agudas (<2sem)	Complicaciones tardías (posteriores a 2 sem)	Relacionado con el dispositivo.
* Trombosis del vaso parental	4	0	5	+
Desplazamiento/ plegamiento del stent	11	0	0	+
* Ictus isquémico	1	6	3	+
Ictus hemorrágico HSA/HIC	0	4	0	Posible
* Hiperplasia intimal	0	0	8	+
Hematoma femoral y/o retroperitoneal	2	0	0	+
Diseción arterial	1	0	0	Altamente probable
Morbilidad total aguda/subaguda: 9.5% Morbilidad permanente: 2.54% Mortalidad: 3.18%				

Tabla 12 Descripción de eventos adversos totales

6.5 SEGUIMIENTO ANGIOGRÁFICO

Se realizó seguimiento con angiografía convencional a 109 pacientes con 128 aneurismas.

El promedio de seguimiento angiográfico fué de 23.8 meses.

Se observó un aumento progresivo de la tasa de oclusión aneurismática completa con el tiempo, que fué del 71% a los 6 meses y del 78.1% al completar un año de seguimiento.

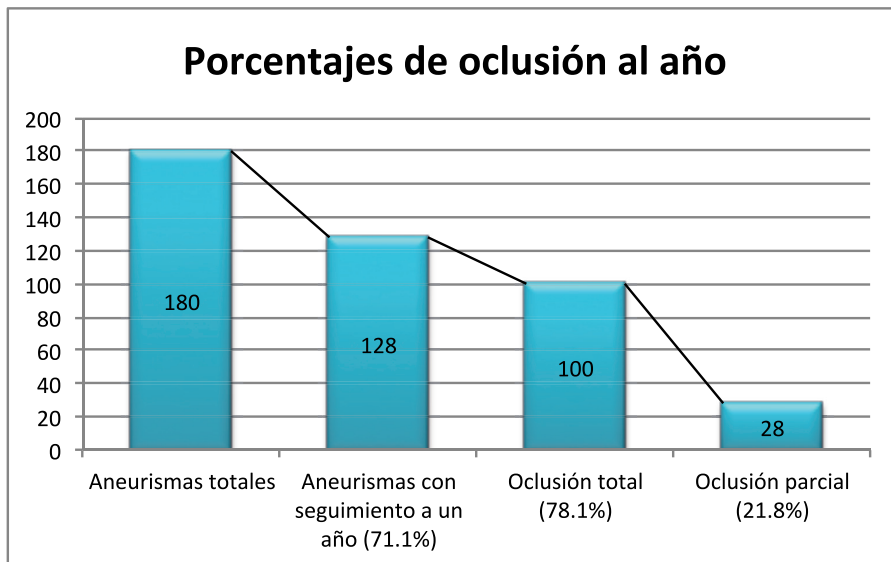


Figura 94 Porcentajes de oclusión angiográfica al año de seguimiento

La oclusión aneurismática completa (tipo 4 a ó b de escala de Kamran y completa de Raymond-Roy) se consiguió en 100 de 128 aneurismas (78.1%) al año de seguimiento. La oclusión aneurismática parcial al año de seguimiento se obtuvo en 28 aneurismas (21.8%), con tasas de aneurisma residual en la escala de Raymond-Roy (tipo 0/1 a ó b de escala de Kamran) del 7.8% (10 de 128 aneurismas seguidos) y de cuello residual en la escala de Raymond-Roy (tipo 2/3 de escala de Kamran) del 14% (18 de 128 aneurismas) (Fig. 94).

Los porcentajes que se obtuvieron en el seguimiento angiográfico a los 6 meses son mostrados en la tabla 13.

Escala de Raymond-Roy	Escala de Kamran	% Seguimiento a los 6 meses	% Seguimiento al año
Oclusión completa	Tipo 4 (a ó b)	71	78.1
Cuello residual	Tipo 2/3 (a ó b)	20	14
Aneurisma residual	Tipo 0/1 (a ó b)	8.6	7.8

Tabla 13 Porcentajes de oclusión en el seguimiento angiográfico

En cuanto a la localización de los aneurismas encontramos que en los que tuvimos un resultado de oclusión parcial (28 aneurismas), la mayoría fueron de localización anterior en la arteria carótida interna (segmento oftálmico/paraoftálmico 10 aneurismas (35.7%)

y el segmento cavernoso con un 25% con 7 aneurismas), con menos frecuencia aneurismas en el segmento comunicante posterior y cerebral posterior (17.8%). Dos casos de los aneurismas de circulación posterior ubicados en la arteria basilar (7.1%) también tuvieron oclusión parcial (Tabla 14).

Resultados angiográficos 6 m-1 año	OCLUSIÓN PARCIAL					Total general
	CUELLO RESIDUAL			ANEURISMA RESIDUAL		
	Gigante	Grande	Pequeño	Grande	Pequeño	
LOCALIZACIÓN						
Oftálmico/paraoft/ci noid	1	5	3	0	1	10(35%)
Cavernoso	0	5	1	0	1	7(25.0%)
AComP/ ACP	0	2	1	1	1	5(17.8%)
Bifurcación carotídea	1	1	0	0	0	2(7.1%)
ACM	0	2	0	0	0	2(7.1%)
Basilar	0	1	1	0	0	2(7.1%)
Total general	2(7.1%)	16(57%)	6(21.4%)	1(3.6%)	3(10.7%)	28

Tabla 14 Resultados de oclusión angiográfica parcial entre los 6m a 1 año se seguimiento

En relación con el tamaño aneurismático, se observó que un 60.7% de los que tuvieron como resultado en el seguimiento una oclusión parcial eran aneurismas grandes (10-24mm), la mayoría fueron de morfología sacular (Tabla 14). También se encontró que en 7 de los 28 aneurismas (25%) con resultado de oclusión parcial se había realizado algún tratamiento previo por vía endovascular, requirieron retratamiento por repermeabilización del saco o cuello aneurismático (2 aneurismas con coils de platino, 2 con stent previo y 3 con tratamientos combinados con stent y coils de platino).

De los 128 pacientes seguidos, se documentaron 8 casos (6.25%) de estenosis intra-stent de < del 50% de la luz vascular, con arterias parentales abiertas al año de seguimiento, de los cuales tres casos revierten espontáneamente la estenosis con la reintroducción del tratamiento antiagregante con clopidogrel. Uno de estos pacientes que se realizó un control a los dos años de tratamiento y presentó oclusión del vaso parental tardía asintomática. Todos los pacientes con estenosis intra-stent por hiperplasia intimal fueron asintomáticos, excepto un caso de clínica neurológica transitoria.

Se presentaron 9 casos de oclusión del vaso parental (5.7%), de las cuales 4 fueron en el período periprocedimiento (un caso en el tratamiento de un aneurisma paraoftálmico pequeño donde hay una mal apertura del dispositivo y se produce un ictus isquémico) y otros tres casos relacionados también con mal apertura o mal posicionamiento del sistema, en un aneurisma cavernoso y dos paraoftálmicos con trombosis del dispositivo que se decide ocluir el vaso parental con balones largables con buena evolución, excepto en un caso que muere por un ictus grave. Se presentaron 5 oclusiones tardías del vaso parental detectadas en controles posteriores, sin secuelas.

No se evidenció recurrencia aneurismática en el tiempo de estudio de nuestra serie.

6.6 SEGUIMIENTO CLÍNICO

A los 6 meses-1 año posterior al procedimiento se evaluaron 109 de 157 pacientes (69.4%). La escala de Rankin modificada (mRS) con puntaje de 0 se obtuvo en 96 pacientes (73.88%) versus 116 (88.07%) con mRS 0 previo al tratamiento. En el caso de los pacientes clasificados con puntajes de mRS de 1 al inicio disminuyeron en un 7.95% presentando mejoría clínica, los clasificados con mRS 2 disminuyeron en un 6.73%, y para los mRS 3, 4 y 5 disminuyeron en un 0.1% hacia la mejoría clínica. En un caso se produjo un ictus isquémico mayor con déficit neurológico permanente el cual tenía una clasificación inicial de mRS de 3.

Murieron 5 pacientes posterior al tratamiento 3.1% (mRS de 6). Tabla 15.

Grupos edad	Escala Rankin m 6-12 meses						No seguim.	Total seguimiento.
	0	1	2	3	4	5		
15-30	1	1	1					3
31-45	13						10	13
46-60	53	5		1			20	59
61-75	27	2			1		13	30
76-80	2	1	1				5	4
Total general	96	8	1	2	1	1	48	109

Tabla 15 Escala de Rankin modificada en el seguimiento entre 6 meses y un año por grupos de edad

6.7 CASOS ILUSTRATIVOS

6.7.1 Caso 1

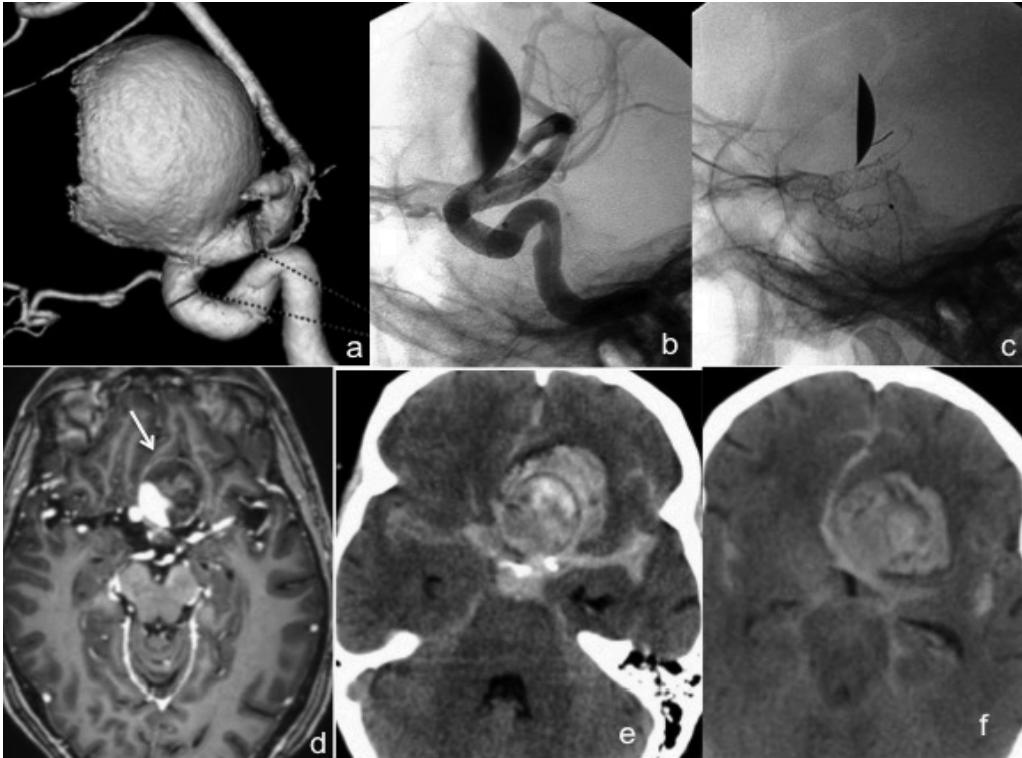


Figura 95 Mujer de 69 años. Alteraciones campimétricas y disminución de la agudeza visual. Aneurisma gigante en el segmento paraoftálmico de la arteria carótida interna (a), se decide tratamiento endovascular con stent Silk + sin complicaciones durante el procedimiento (b y c). En (d) se muestra RMN control al 5° día que muestra realce de la pared aneurismática (flecha). Al 6° día del procedimiento hay una súbita disminución del nivel de conciencia (Glasgow 5), se realiza TC urgente encontrándose un gran hematoma parenquimatoso perianeurismático con pequeño componente subaracnoideo e intraventricular que ejerce importante efecto masa sobre hemisferio contralateral secundario a rotura aneurismática (e y f). La paciente fallece.

6.7.2 Caso 2

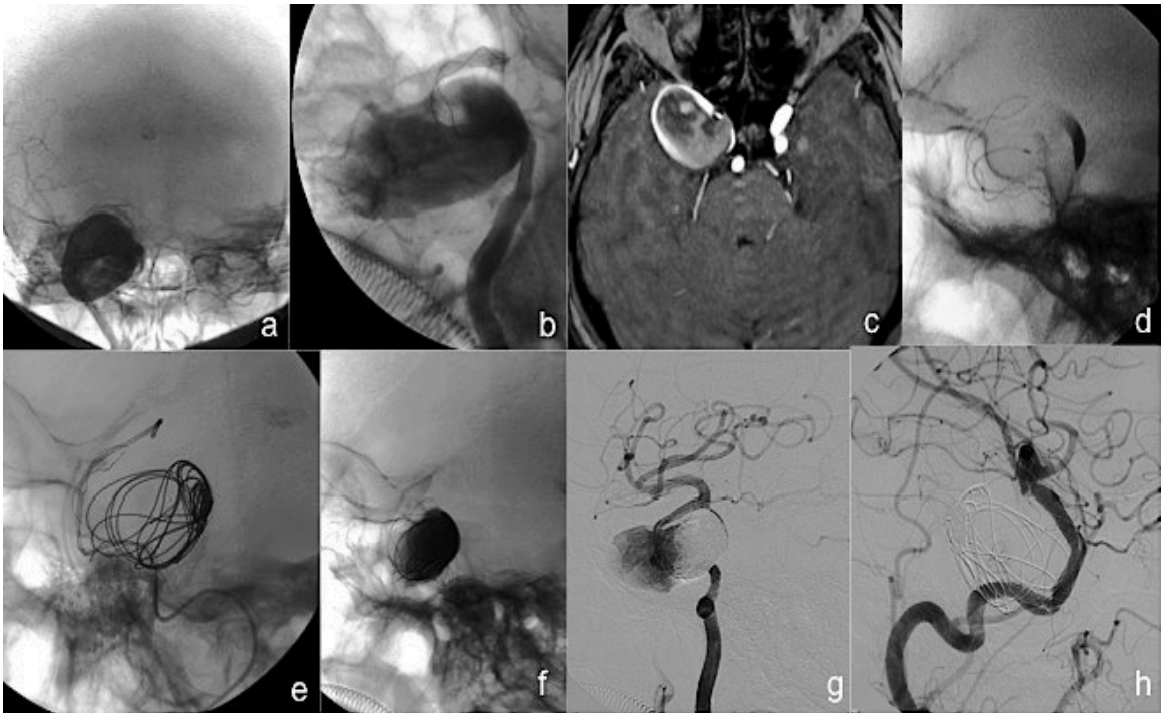


Figura 96 Mujer de 59 años. Cefalea hemicraneal derecha. Aneurisma gigante parcialmente trombosado en segmento cavernoso de la arteria carótida interna derecha (a). Se trata con un stent Leo+ (b). En control por RMN a los 4 meses se visualiza importante resto aneurismático (c), se decide completar tratamiento con un stent Silk+ más coils (d, e, f, g). En h se evidencia oclusión aneurismática completa a los 5 meses del tratamiento con el Silk+.

6.7.3 Caso 3

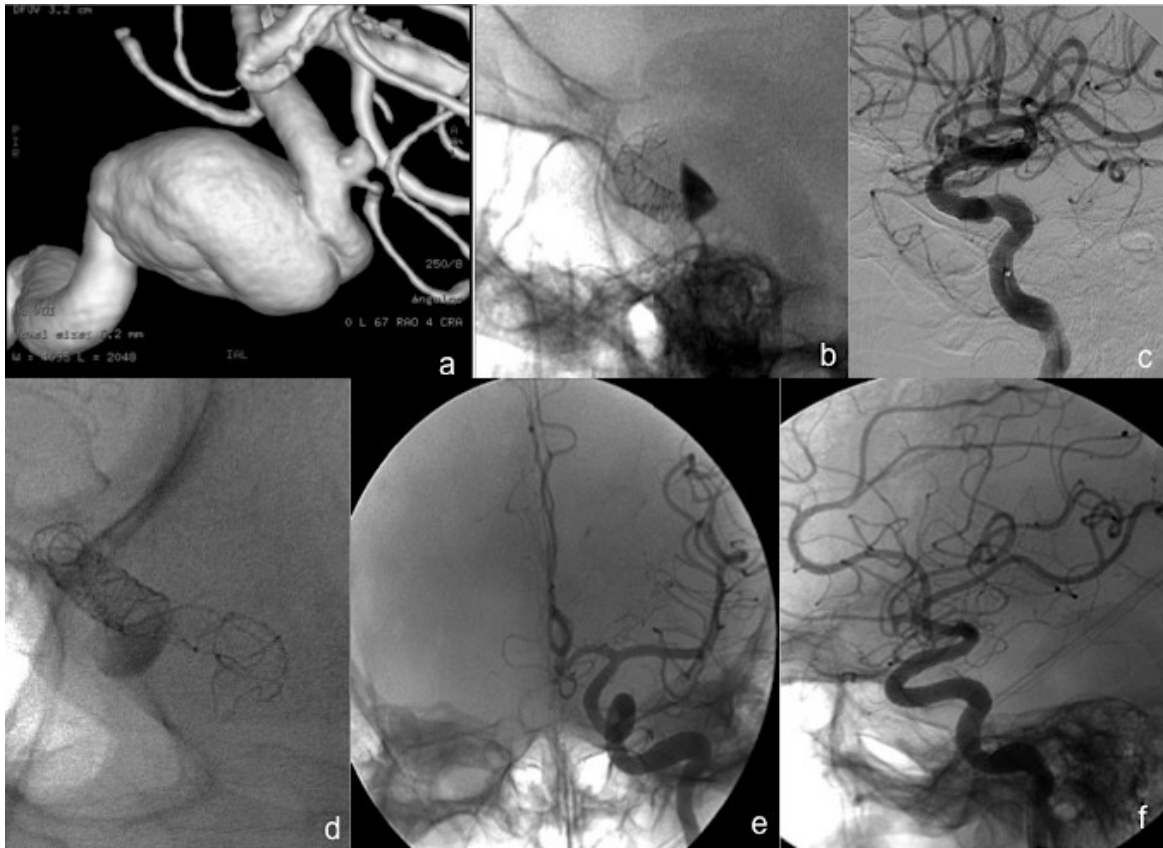


Figura 97 Mujer de 77 años. Diplopia de días de evolución. Aneurisma gigante en el segmento cavernoso de la arteria carótida interna izquierda y pequeño aneurisma sacular del origen de la arteria oftálmica ipsilateral (a). Se decidió tratamiento con un stent Silk+ cubriendo ambos cuellos aneurismáticos con buen resultado (b), en control angiográfico a los 6 meses se evidencia pequeño resto aneurismático (c) y se completa el tratamiento telescopando un segundo stent Silk+ (d), con posterior exclusión aneurismática completa y remodelación vascular a los 6 meses (e y f).



7. DISCUSIÓN

Los aneurismas intracraneales son lesiones adquiridas con una prevalencia estimada, en la población, del 5-10%. Aproximadamente 30.000 casos de hemorragia subaracnoidea por rotura aneurismática ocurren en Estados Unidos cada año, produciendo aproximadamente un 60% de morbimortalidad. Un estudio reciente describe una tasa anual de rotura de 4.37% para aneurismas de tamaño de 10-24mm y 33.4% para aneurismas mayores de 24 mm [310].

A principios de 1990, la introducción de los coils electrolargables de Guglielmi (GDC) [157,158] revolucionó el tratamiento de los aneurismas cerebrales, ofertando una alternativa endovascular al clipaje quirúrgico. En un corto espacio de tiempo, el “coiling” endovascular ha evolucionado hasta llegar a ser el tratamiento de elección en la mayoría de los aneurismas rotos y no rotos con mejor supervivencia y resultados que los aneurismas tratados por técnicas quirúrgicas como ha quedado demostrado en importantes estudios como el BRAT [294] o el ISAT [303].

Las limitaciones del “coiling” endovascular, sin embargo, se hicieron evidentes con el tiempo y la experiencia acumulada. Una de las principales limitaciones ha sido el porcentaje de aneurismas angiográficamente no curados a mediano y largo plazo. Por ejemplo, en un único centro fueron tratados endovascularmente 501 aneurismas demostrando una oclusión angiográfica completa de solo el 38.3% al año de seguimiento, e incluso después del retratamiento, aproximadamente la mitad de los aneurismas requirieron tratamientos complementarios [373]. Varias tecnologías y técnicas complementarias han sido desarrolladas para mejorar los resultados clínicos y angiográficos, incluyendo el “coiling” asistido por balón, el “coiling” asistido por stent y los coils bioactivos. A pesar de estos avances, muchos aneurismas continúan siendo un reto tanto para el tratamiento quirúrgico como para el endovascular, tales como los grandes (>10mm), los gigantes (>25mm), los de cuello ancho (relación cuello-cúpula <2) y los aneurismas fusiformes. Todas estas lesiones tienen un alto porcentaje de recurrencia y de retratamiento, con un promedio en grandes series del 20% y del 10-

20% respectivamente [51, 252, 483]. En un reciente estudio Chalouhi y cols. [62] demuestran tasas de recurrencia del 39% y retratamiento del 33% para aneurismas grandes y gigantes tratados con coils.

La aplicación de las técnicas de “remodeling” con stent primariamente se focalizó en el mantenimiento de la masa de coils en el saco aneurismático, previniendo su herniación en el interior del vaso principal, y facilitando una mayor densidad de empaquetamiento del aneurisma, lo que permitió disminuir el porcentaje de recanalizaciones y mejorar los resultados a largo plazo [82, 351]. La evaluación de los flujos dinámicos utilizando modelos computacionales de fluidos, incluyendo ensayos tanto in vitro como in vivo, sugirieron que el propio stent localizado en el vaso principal, por sí mismo, puede alterar el flujo en el interior del aneurisma, acelerando la tasa de trombosis del aneurisma [1, 472]. Nuevas investigaciones sobre los stent autoexpandibles específicos para la vasculatura cerebral demostraron que la mejora en los resultados puede estar asociada con la modificación del flujo inducida por el stent, cambios alrededor y en el interior del aneurisma, independientemente de si fueron o no localizados los coils en el saco aneurismático [240, 472]. Esta observación dió lugar a un cambio de paradigma en el tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales mediante el desarrollo de los diversores de flujo como una estrategia terapéutica independiente.

La diversión de flujo tiene como objetivo reducir el flujo sanguíneo en el interior del aneurisma mediante la localización de un stent en el cuello del mismo, dando lugar a un estancamiento gradual del flujo intra-aneurismático, trombosis, y posterior remodelación del vaso principal con la regresión del aneurisma [25, 466]. Además, cambiando la configuración de la interfase entre el vaso principal y el aneurisma, el diversor de flujo ayuda a tratar el segmento enfermo del vaso principal y a excluir el aneurisma de la circulación mediante la producción de una remodelación progresiva de la neointima [476]. Debido a que el mecanismo de acción de los diversores de flujo es independiente del tamaño de los aneurismas, de la relación cuello-cúpula, o de la densidad del empaquetamiento de coils, la estrategia de la diversión del flujo, parecen estar bien posicionada para tratar aneurismas grandes y/o gigantes, así como, aneurismas de cuello ancho y fusiformes, para los que verdaderamente no existe una alternativa terapéutica óptima.

Una vez que el concepto de la diversión de flujo fué desarrollado, varios estudios preclínicos fueron realizados para demostrar la fiabilidad de esta técnica. Los stents autoexpandibles que fueron desarrollados específicamente como técnica asistida para el mantenimiento de coils en el interior del aneurisma, tales como el Neuroform (Boston Scientific Corporation Natick, USA) o el Enterprise (Cordis Neurovascular, Miami Lakes, FL), dado su alta porosidad tienen poco efecto de diversión flujo, no siendo efectivos como único dispositivo en el tratamiento de los aneurismas. Sin embargo, cuando los stents disminuyen su porosidad e incrementan el área de superficie metálica producen un significativo efecto hemodinámico [218]. La porosidad del stent y la densidad de los poros, así como las condiciones locales hemodinámicas fueron identificadas como factores claves en el desacoplamiento del flujo sanguíneo entre el vaso principal y el aneurisma [113]. Los estudios dinámicos computacionales, sugirieron que los stents con cobertura metálica del 30-50% reducen significativamente el flujo intra-aneurismático [257]. Por tanto, nuevos stents con menor porosidad y mayor densidad de poros fueron diseñados como posibles sistemas únicos para la oclusión de aneurismas.

Actualmente, en el mercado, los dos sistemas diversores de flujo “Flow diverter”(FD) aprobados más usados para el tratamiento de los aneurismas cerebrales son el Pipeline Embolization Device (PED; ev3-Covidien, Mansfield, Massachusetts, USA) que recibió la Conformidad Europea (CE) para su uso en el año 2008 y fué aprobado por la FDA (Food Drug Administration) en el año 2011 para su uso en el tratamiento de aneurismas gigantes de cuello ancho, localizados en la arteria carótida interna desde el segmento cavernoso hasta el hipofisario superior en pacientes adultos (>de 22 años). El otro sistema diversor de flujo, el “Silk Flow Diverter” fué autorizado por la CE para su uso en Europa en el 2008, hasta el momento no se ha aprobado en la FDA.

Existen otros dispositivos de más reciente aparición como son Surpass (Stryker Neurovascular, Fremont, CA), el p64 Flow Modulation Device (Phenox GmbH, Bochum, Germany) y el FRED “Flow Redirection Endoluminal Device” (MicroVention, Tustin, California, USA).

Para el desarrollo de la discusión nosotros hemos realizado una revisión de la literatura, y búsqueda electrónica (Pubmed, Ovid Medline, Ovid EMBASE, Scopus, y revistas disponibles en el Mergullador del SERGAS) utilizando las palabras claves en inglés: “flow diverter”, “intracranial aneurysms”, “divert”, “diversion”, “silk”, “pipeline”, “pipeline embolization device”, “silk embolization device”, entre otros. Se excluyeron de esta búsqueda electrónica lo publicado en otros idiomas distintos al inglés y el español. La búsqueda electrónica se completó con el contacto personal con expertos en este campo y revisión bibliográfica de estudios incluidos en las publicaciones más relevantes.

La aparición de los stents “Flow Diverter” ofrece una nueva opción terapéutica para los aneurismas grandes, gigantes, de cuellos anchos y recurrentes. Sin embargo, las indicaciones precisas para el uso de estos sistemas no están aún protocolizadas. En la literatura, la mayoría de los casos incluye pacientes sin otro tipo de opción terapéutica vascular o quirúrgica. El concepto de la diversión de flujo parece prometedor en lesiones desafiantes, incluyendo aneurismas fusiformes y/o gigantes. Sin embargo, este stent presenta limitaciones mayores como son: a) el proceso de oclusión aneurismática es impredecible, b) una asociación de complicaciones más alta que las reportadas previamente con la utilización de tratamientos convencionales (“coiling,” balón, stent asistido con “coiling”, oclusión de la arteria principal o clipaje, y c) un alto porcentaje de estenosis significativa de la arteria principal [265, 468, 471].

El presente estudio consistió en la revisión retrospectiva de una serie consecutiva de 157 pacientes admitidos para tratamiento de aneurismas intracraneales, no rotos de forma aguda, mediante la utilización del stent diversor de flujo Silk+ en las Unidades de Neurorradiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Hospital General de Cataluña, Hospital Universitario Donostia de San Sebastian y Hospital Son Espases de Palma de Mallorca entre Julio del 2008 y Diciembre del 2013. El promedio anual general de casos de aneurismas cerebrales rotos y no rotos durante el período de este estudio fué aproximadamente de 265 aneurismas por año, lo que significa que éstos centros pueden ser clasificados como hospitales de alto volúmen en términos de tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales.

En muchos estudios previos prospectivos, la población de estudio ha sido reclutada en base a las características de los aneurismas (localización, tamaño, rotura previa, etiología), a las características de los pacientes (edad, condición clínica), o a la técnica de embolización (oclusión del aneurisma, oclusión de la arteria), con los cuales compararemos nuestros resultados.

Se revisaron 157 pacientes consecutivos con 180 aneurismas no rotos de forma aguda, tratados mediante la implantación de Silk+ FD, se usaron 182 dispositivos de los cuales se logra el despliegue en 175 casos. Ésta es una de las series con más casos reportados, siendo el tiempo de seguimiento clínico y radiológico promedio de 23.8 meses, relativamente largo comparado con otras series publicadas. Nosotros comenzamos a utilizar este sistema a partir de su aprobación por la CE en el año 2008, con la indicación clásica en aneurismas de cuello ancho grandes/gigantes o fusiformes, pero progresivamente ampliamos estas indicaciones de acuerdo a nuestra experiencia y a la literatura, comenzando a tratar aneurismas menos complejos y aneurismas situados en las bifurcaciones. La ampliación de las indicaciones también incluyó aneurismas más pequeños con cuello ancho y tipo ampoloso (“blister like”).

A través de una larga curva de aprendizaje, nosotros conseguimos utilizar de la mejor manera el FD, entendiendo los pros y los contras del sistema, haciendo posible la prevención de las complicaciones técnicas. Logramos entender el problema de la fuerza radial, el riesgo de acortamiento, y la necesidad, en algunas ocasiones, de utilizar un stent complementario, además de encontrar la mejor forma de posicionarlo y liberarlo con seguridad.

La mayoría de los datos han sido recogidos retrospectivamente, con las consiguientes limitaciones debidas al protocolo no estricto de la selección de pacientes, seguimiento angiográfico, y seguimiento clínico. No se realizaron sistemáticamente imágenes post-procedimiento (TC, RMN / DWI), por lo que no pudieron ser detectadas las complicaciones cerebrales silentes. No se realizó ningún examen neuropsicológico debido específicamente a la gran heterogeneidad de los pacientes recogidos.

La discusión se realiza en base a la comparación de nuestros resultados con los resultados encontrados en un meta-análisis de la literatura previa publicada hasta ahora sobre los stent diversores de flujo (FD). Tabla 16.

SERIE	MULTICENTRICO/CENTRO UNICO/TIPO ESTUDIO	PACIENTES TOTALES	NºANEURISMAS/SILK
Briganti et al, 2012	Multicéntrico/Italia Retrospectivo	273	295/152 Silk-183 Pipeline.
Velioglu et al, 2012	Centro único/ Estambul-Turquía. Retrospectivo.	76	87/73
Berge et al, 2012	Multicéntrico/ Francia Retrospectivo	65	77/73
Byrne et al, 2010	Multicéntrico/ EU/CE Prospectivo	70	70/70
Piano et al, 2013	Centro único/ Milán-Italia Retrospectivo	101	104/47 Silk-57 Pipeline
Lubicz et al, 2010	Multicéntrico/ Bélgica Prospectivo	29	34/35
Maimon et al, 2012	Centro único/ TelAviv-Israel Retrospectivo	28	32/31
Shankar et al, 2013	Centro único/ Halifax-Canadá Retrospectivo	19	29/21
Leonardi et al, 2011	Centro único/ Bolonia-Italia Retrospectivo	25	25/25
Tähtinen et al,2012	Centro único/ Tampere-Finlandia. Retrospectivo.	24	24/22
Pistocchi et al, 2012	Centro único/ París-Francia Prospectivo	26	30/25 Silk-7 Pipeline
Wagner et al, 2012	Centro único/ Copenhague-Din. Prospectivo	22	26/23
Piano el al, 2013	Centro único/Italia Retrospectivo	101	104/50 Silk-70 Pipeline
Kulcsar el al,2010	Multicéntrico/Alemania-Suiza	12	12/13

Tabla 16 Publicaciones recientes sobre el tratamiento con Silk “flow diverter”

7.1 VIABILIDAD TÉCNICA DEL TRATAMIENTO

Los Flow Diverter son stents que tienen menor porosidad que los stents cerebrales previamente utilizados lo que es una ventaja para el tratamiento de aneurismas con o sin coils. El tratamiento con el sistema Silk+ al igual que con el Pipeline, presenta problemas específicos. El principal problema es la dificultad de despliegue, lo que es

particularmente evidente cuando utilizamos este tipo de sistemas. Byrne y cols. en el 2010 [46] refirieron dificultades del procedimiento en 20 de 70 pacientes en un estudio multicéntrico prospectivo, más de la mitad fue por pobre apertura del Silk (12/70, 17%) y 8 (11%) presentaron trombosis completa o parcial de la arteria principal. Lubicz y cols. en el mismo año [265] reportaron una mala apertura del stent debido a un segmento estenótico vascular, una trombosis aguda de stent, una rotura accidental aneurismática con posterior trombosis del vaso principal y una oclusión de una rama arterial lateral perforante. Kulcsar y cols. [229], no encontraron en cambio ninguna dificultad en sus series, quizás por el trayecto recto de la arteria (basilar), pero reportaron dos casos de tromboembolismo, uno en un aneurisma roto previamente que se atribuye probablemente a la insuficiente dosis antiagregante y una trombosis intra-stent por mala apertura del mismo que requirió angioplastia y stent coadyuvante, también reportan tres casos con pequeños infartos isquémicos, que coincidían en que con todos se usaron coils. Tähtinen y cols. en el 2012 [444] reportaron (6/24, 25%) problemas en el procedimiento, de los cuales 4 fueron de despliegue que requirieron terapias complementarias y dos fueron obstrucciones transitorias del flujo resueltas con Abciximab. Wagner y cols. [471] tuvieron un caso de plegamiento distal del stent y 4 eventos tromboembólicos (5/23, 18%). Velioglu y cols. 2012 [468] refirieron 18 (23.1%) dificultades de despliegue, la mayoría (15/18) ocurrieron en la parte distal del stent.

En nuestro estudio, el despliegue del dispositivo Silk+ fué viable en 175 casos (96.1%), en 11 (6.2%) de ellos se necesitó la aplicación de técnicas complementarias (angioplastia) para mejorar la apertura y adecuación vascular del stent. El porcentaje de fallos técnicos disminuyó significativamente a lo largo de los cinco años de experiencia, y durante los últimos cuatro años del estudio, el porcentaje de viabilidad técnica sobrepasó el 96%.

La razón más importante de los fallos técnicos fué la falta de concentración en el cumplimiento de las indicaciones de la casa Balt en el proceso de selección, en la preparación de la navegación, posicionamiento y liberación del Silk+, además de otros aspectos como son la tortuosidad vascular y la elección de aneurismas de mayor complejidad para este tipo de tratamiento. Entre los aneurismas con cuello estrecho, el

porcentaje de fallo técnico fué solamente del 3.9%. Otra razón importante de fallo técnico fué la imposibilidad de avanzar el microcatéter Vasco+ más allá del cuello aneurismático con margen de seguridad para navegar el FD, algunos otros autores manifiestan igualmente problemas de navegabilidad con el microcatéter [274]. Debido a razones anatómicas los aneurismas del territorio vertebrobasilar no presentaron ningún problema en su cateterización. En el territorio de la circulación anterior, los fallos ocurrieron más frecuentemente en los aneurismas distales de la arteria cerebral anterior y de la arteria cerebral media, comparados con los aneurismas localizados en las partes proximales de la arteria carótida interna, fácilmente explicables por cuestiones anatómicas.

De forma general las dificultades técnicas encontradas en nuestra serie de 175 Silk+ implantados en 157 pacientes estuvieron presentes en el 6.28% con una viabilidad técnica del 94.72% (tabla 17).

SERIE PUBLICADA	Nº SILK	Dificultades en la liberación del SILK %
Shankar et al, 2013	21	5
Briganti et al, 2012	152	4
Velioglu et al, 2012	91	23
Berge et al, 2012	73	12
Byrne et al, 2010	70	21
Piano et al, 2013	50	4
Lubicz et al, 2010	35	15
Maimon et al, 2012	31	4
Kulczar et al, 2010	13	8
Leonardi et al, 2011	25	4
Tähtinen et al, 2012	22	25
Pistocchi et al, 2012	25	4
Wagner et al, 2012	23	18
MEDIA	48.5	11.3%
NUESTROS DATOS	175	(11) 6.28%

Tabla 17 Porcentajes de dificultades en la liberación del Silk FD en distintas series reportadas

Nuestros resultados están en consonancia con la serie más larga publicada por Briganti y cols. en el 2012 [34], en el resto de las series revisadas el porcentaje de viabilidad

técnica varió entre el 75% y el 96%, con un promedio de 88.6% [27, 46, 265, 246, 274, 340, 352, 415, 444, 468, 471]. La comparación directa entre éstos estudios, sean de un único centro o multicéntrico como el nuestro [34, 46], es difícil o imposible debido a la variación existente entre los criterios de selección, número de pacientes y de otros factores. Pero si extrapolamos los resultados, tanto de los estudios multicéntricos como los de las publicaciones anecdóticas revisadas de forma general, representan una mayor incidencia de dificultades en el despliegamiento y posicionamiento del stent Silk +, lo que creemos que es debido fundamentalmente a que la curva de aprendizaje en nuestro caso ha sido sensiblemente mayor al ser la serie mas grande estudiada en la actualidad (175 Silk+), lo que va en beneficio de la adquisición de habilidades para el desarrollo de esta técnica.

7.2 RESULTADOS ANGIOGRÁFICOS

Los resultados angiograficos se han valorado en relación a 6 meses y 1 año como mínimo de seguimiento y en él se ha tratado de determinar fundamentalmente el grado de oclusión aneurismática, y la repercusión del stent en la arteria principal.

Los seguimientos angiográficos fueron mayoritariamente realizados utilizando angiografía por sustracción digital (ASD). La ASD es un método invasivo, con un riesgo bajo de complicaciones, que conlleva la hospitalización del paciente. En muchas instituciones la angiorresonancia (ARM) ha reemplazado a la ASD como método de imagen [90, 204, 303], la ARM mediante la aplicación de tratamiento tridimensional de imágenes tiene la capacidad de poder mostrar pequeños remanentes que pueden estar enmascarados por el stent en la ASD. Sin embargo, los hallazgos obtenidos en la ARM 3D, deben ser confirmados mediante la realización de ASD 2D, especialmente en los aneurismas grandes. De todas formas nosotros creemos que el seguimiento puede realizarse mediante ARM y si los hallazgos son dudosos o sugieren recanalización, deberá realizarse ASD. De acuerdo al estudio ACTIVE (Carta Matrix 2003) [335] el error interobservador fué importante entre los médicos que realizaron el tratamiento y el laboratorio central independiente. Mientras que los centros que realizaron los procedimientos reportaron un 54% de oclusiones completas, el laboratorio central certificó solamente un 15% de aneurismas completamente ocluidos.

Dado que la valoración visual del grado de oclusión aneurismática es más o menos subjetiva y que está sometida a una serie de limitaciones, deben de ser desarrollados métodos más objetivos y fiables para valorar la oclusión de los aneurismas. La medida del volumen ocluido del lumen aneurismático, definido como la proporción entre el volumen del trombo y el del lumen, puede ser útil en la valoración de la oclusión en el seguimiento angiográfico [426, 447].

En nuestro estudio, todas las angiografías fueron retrospectivamente revisadas por los neuroradiólogos en consenso. Fueron utilizados criterios estrictos de oclusión completa, utilizándose dos tipos de escalas que son la escala de Kamran [207] y la de Raymond-Roy (RR) [394] y en varios casos de oclusión completa inicial, se reevaluó para descartar la existencia de cuello remanente. Por lo tanto, nosotros hemos tenido criterios más estrictos que la media para clasificar la oclusión aneurismática completa.

SERIE PUBLICADA	N° ANEURISMAS	SEGUIMIENTO/GRADO DE OCLUSION COMPLETA	
		<6 MESES	>6 MESES
Byrne et al, 2010	70	50%	
Lubicz et al, 2010	34	69%	
Leonardi et al, 2011	25		60%
Briganti et al, 2012	295	85%	
Velioglu et al, 2012	87		87%
Berge et al, 2012	77	68%	84.5%
Maimon et al, 2012	32		70%
Wagner et al, 2012	26	68%	86%
Pistocchi et al, 2012	30		79%
Tähtinen et al, 2012	24		70%
Piano et al, 2013	47	86%	87%
Shankar et al, 2013	29		59%
MEDIA	65	71%	76%
NUESTROS RESULTADOS	180	71%	78.1%

Tabla 18 Resultados de oclusión angiográfica en distintas series publicadas

La oclusión completa del aneurisma (tipo 4 a ó b de escala de Kamran y completa de RR) fué lograda en un 78.1 % de los aneurismas en un tiempo promedio de seguimiento de 23.8 meses. En términos de porcentaje de oclusiones completas, los resultados

angiográficos iniciales son similares a los de las series anteriormente publicadas (tabla 18).

Los resultados obtenidos del seguimiento durante los últimos cuatro años de las series revisadas, al igual que en nuestros resultados hay una tendencia a aumentar las tasas de oclusión aneurismática completa con el tiempo (tabla 18). En términos de oclusión incompleta, los resultados del presente estudio mostraron oclusión aneurismática parcial en 28 aneurismas (21.8%), de los cuales las tasas de aneurisma residual (tipo 0/1 a ó b de la escala de Kamran y aneurisma residual de RR) alcanzan el 7.8% (10 de 128 aneurismas seguidos) y 18 de 128 aneurismas (14%) tenían cuello residual (tipo 2/3 a ó b de la escala de Kamran y cuello residual de RR) a los 6 meses -1 año del tratamiento. Comparado con la mayoría de las series publicadas también tenemos un mayor porcentaje de los aneurismas que fueron localizados en el territorio anterior (92.2%) (158 en la arteria carótida interna, 6 arteria cerebral media, 2 arteria cerebral anterior) y un 7.7% en territorio posterior (8 arteria basilar, 4 vertebral y 2 en arteria cerebral posterior). De todos los aneurismas 128 (71.11%) tenían una relación cuello /cúpula desfavorable (< 1.6) con un promedio de relación cuello /cúpula de 1.49. Aunque en las angiografías iniciales posteriores al tratamiento las suboclusiones completas fueron significativamente más frecuentes en los pequeños aneurismas que en los grandes, en el seguimiento a largo plazo no se demostró diferencia estadísticamente significativa.

Generalmente, técnicamente es mucho más fácil lograr una oclusión completa en los pequeños aneurismas, debido a que la cantidad de flujo es menor, y a que la forma del cuello permite una mejor adaptación del Silk+. No fué detectada ninguna diferencia estadísticamente significativa en el número de suboclusiones u oclusiones completas entre los aneurismas de cuellos anchos y fusiformes, tanto en la angiografía inicial como en las de seguimiento.

En base a nuestra experiencia es impredecible cuando se va a producir de forma definitiva la trombosis del saco aneurismático y la evolución de ésta, ya que inmediatamente después del despliegue del stent se producen cambios obvios del flujo intra-aneurismático que pueden llevar a una oclusión completa, lo cuál no ocurrió en

ninguno de nuestros casos, o a una significativa reducción del flujo en el saco aneurismático, lo cual fué observado en la mayoría de los aneurismas tratados en nuestra serie, particularmente en los grandes y gigantes.

El seguimiento angiográfico se considera necesario a largo plazo debido a que se puede producir recanalización del trombo, agrandamiento de los cuellos residuales, y edema de pared con la consecuente recurrencia del aneurisma, lo cuál es importante describir para investigar si el uso del FD es una técnica eficaz en la obtención de una oclusión definitiva del aneurisma.

Después de la implantación del FD, Byrne y cols. [46] y Lylyk y cols. [267] reportaron que el 50% y el 56% de los aneurismas estaban ocluidos a los 3 meses de seguimiento, respectivamente, éste último con tasas de oclusión de el 95% a los 12 meses de seguimiento.

En nuestro estudio, al igual que en las otras series referenciadas, la probabilidad de la oclusión total de un aneurisma tratado aumenta a lo largo del tiempo, pero su desarrollo sigue siendo impredecible [46, 265, 267, 441, 468]. En nuestra serie, mayoritariamente, el tiempo de oclusión completa esta comprendido entre los 6 y 12 meses.

El uso de la doble antiagregación durante meses y algunas veces por un período más largo de tiempo hace que esta incertidumbre se haga más aparente.

La recurrencia es una preocupación importante en el tratamiento endovascular convencional de los aneurismas, particularmente con el uso de “coiling”, donde se ha reportado en las grandes series un porcentaje del 20% [51]. El porcentaje de retratamiento es también más alto en los aneurismas grandes y gigantes que en los pequeños (17% vs, 7% respectivamente) [51]. En nuestro estudio, igual que en las series de Kulcsar y cols. [229], Lubicz y cols. [265], Szikora y cols. [441] y Berge y cols. [27], no se encontró ninguna recanalización o reducción del grado de oclusión. En el registro del grupo de Byrne y cols. [46] solamente dos pacientes mostrarón una reducción del grado de oclusión. La no recurrencia o reducción de la oclusión en nuestra serie impresiona como un resultado muy prometedor.

7.3 COMPLICACIONES

Este trabajo confirma que el uso de los sistemas diversores de flujo y específicamente el Silk+, pueden ser utilizados para el tratamiento endovascular de diferentes aneurismas intracraneales. Nuestros resultados de porcentaje de mortalidad y morbilidad parecen ser razonables, especialmente cuando los comparamos con los datos obtenidos de la reciente literatura concerniente tanto al sistema Silk+ como al Pipeline (Tabla 19 y 20).

PUBLICACIÓN Autor/año	Nº pacientes	Morbilidad %	Mortalidad %
Briganti et al, 2012	273	3.7%	5.9%
Velioglu et al, 2012	76	6.6%	6.6%
Berge et al, 2012	65	7.8%	3%
Byrne et al, 2010	70	4%	8%
Piano et al, 2013	101	3%	3%
Lubicz et al, 2010	29	15%	4%
Maimon et al, 2012	28	10.7%	3.6%
Shankar et al, 2013	19	10%	5%
Leonardi et al, 2011	25	4%	8%
Tähtinen et al, 2012	24	4%	4%
Pistocchi et al, 2012	26	3.7%	0%
Wagner et al, 2012	22	5%	5%
Media	63	6.5%	4.7%
Estudio actual	157	4.4%	3.18%

Tabla 19 Porcentajes de morbilidad y mortalidad en los diferentes estudios publicados

Las complicaciones asociadas con el uso del Pipeline han sido ampliamente documentadas en la literatura [27, 34, 46, 229, 246, 274, 337, 340, 352, 415, 444, 468, 471] (tabla 20).

Serie Publicada	Tipo estudio	FD	n Aneurismas	n Ptes	n (%) Complicac totales.	número Complicac. Permanent.	%Mortalidad.	Tipo de complicación (n)
Shankar y cols. 2013	Retrospectivo	Silk	29	19	4 (13)	1	5	Isquémicas (2), oclusión AP (2)
Piano y cols. 2013	Retrospectivo	Silk/ Pip	104	101	20 (19)	0	3	Tromboemb (6), hemorrágica (4), Oclusión AP (4), tromb. intrastent (1), def pares craneales (1)
Tähtinen y cols. 2012	Retrospectivo	Silk	24	24	1 (4)	1	4	Trombosis intra-stent tardía (1)
Maimon y cols. 2012	Retrospectivo	Silk	32	28	7 (21)	3	3.6	Isquémicas (4), Tromb.intra-stent (1), Disección (1)
Berge y cols. 2012	Retrospectivo	Silk	77	65	13 (20)	5	3	Trombosis AP (6), tromb.intra-stent (1), isquémicas (3), rot. aneurism tardía (3)
Velioglu y cols. 2012	Retrospectivo	Silk	87	76	5 (6.6)	3	6.6	Isquémicas (4), Dism. flujo art. (1)
Pistocchi y cols. 2012	Prospectivo	Silk/ Pip	30	26	3 (11)	1	0	Isquémicas (1), perforación arterial (1), sitio punción (1)
Wagner y cols. 2012	Prospectivo	Silk	26	22	5 (18)	1	5	Oclusión AP (4), Tromb.intra-stent (1)
Briganti y cols. 2012	Retrospectivo multicéntrico.	Silk/ Pip	295	273	29 (10.6)	10	5.9	Isq/tromboemb.(13), hemorrágicas (15), hidrocefalia (1)
Byrne y cols. 2010	Prospectivo multicéntrico.	Silk	70	70	26 (37)	2	8	Probl disposit (15), trombosis AP (8), isquémicas (1), otros (2)
Lubicz y cols. 2010	Prospectivo multicéntrico.	Silk	34	29	10 (38)	4	4	Rot aneur tardía (1), tromboemb.(5), ef masa (1), HSA (1), tromb. intrastent (1), Trombosis AP (1)
Lylyk y cols. 2009	Retrospectivo	Pip	63	53	6 (11)	0	0	Sitio punción (5), déficit pares craneales (3), rash (1)
Szikora y cols. 2010	Retrospectivo	Pip	19	18	4 (22.2)	2	5.5	Isquémicas (2), tromb. intra-stent (1), HSA (1)
Nelson y cols. 2011	Prospectivo	Pip	31	31	2 (6.5)	2	0	Isquémicas (2)
McAuliffe y cols. 2012	Prospectivo multicéntrico.	Pip	65	65	8 (12.3)	0	18.2	Rel despliegue disp (4), Roturas aneurismáticas (2), isquémicas (1), hemorrágicas (1)
Becske y cols. 2013	Prospectivo multicéntrico.	Pip	107	107	21 (19.6)	6	2.8	Isquémicas (4), hemorrágicas (6), FCC (2), microembolia (1), oclusión AP (6)
Park y cols. 2014	Retrospectivo	Pip	137	126	40 (31.7)	4	2.4	Isquémicas 6%, HSA 4%, Hemorragia IP 3%
Estudio actual	Retrospectivo	Silk	180	157	42 (26.7)	7	3.18	Trombosis intrastent (11), trombosis AP (13), isquémicas (10), hemorrágicas (4), Sitio punción (2), disección vascul (1), alergias (1)

Tabla 20 Tipos de estudios, tipo de complicaciones y mortalidad en distintas series

Una reciente revisión sistemática de 10 publicaciones incluyendo el uso de Pipeline en 414 pacientes con 448 aneurismas identificó un porcentaje de complicaciones totales del 10.3%, con complicaciones vasculares intracraneales del 6.3% y una mortalidad del 2.2% [248]. Un gran meta-análisis de 29 estudios realizado por Brinjikji y cols. en 2013 [38] incluyendo 1451 pacientes con 1654 aneurismas registró una morbilidad del 5% y una mortalidad del 4%. La tasa global de complicaciones en el “PUFS trial” (Pipeline for uncoilable or failed aneurysms) [23], definidas como infarto cerebral mayor ipsilateral o muerte neurológica, fué del 5.6% (6/107). El “PITA” (The Pipeline Embolization Device for the Intracranial Treatment of Aneurysms Trial) [323] reportó dos casos de infartos cerebrales mayores periprocedimiento de los 31 pacientes estudiados y no reportaron encontrar deterioro neurológico ni clínico en el seguimiento a 180 días posteriores al alta. Similarmente, Fargen y cols. [121] en su revisión de complicaciones asociadas con el PED, reportaron un porcentaje de mortalidad 1.3% y un porcentaje de complicaciones mayores del 5.3%.

Según nuestro conocimiento, solamente hay tres estudios que usan los dos dispositivos y realizan reportes comparativos entre el Silk+ y el Pipeline [34, 340, 352], los cuales han mostrado porcentajes de complicaciones sin diferencias significativas entre uno y otro sistema. Hay otras dos revisiones de series publicadas recientemente, Murthy y cols. con el uso del dispositivo Silk + [315] que incluye 285 pacientes/ 317 aneurismas y otro reporte del mismo autor principal con el dispositivo Pipeline [316], que incluye 905 pacientes/ 1043 aneurismas, concluyen que el tratamiento con el dispositivo Silk+ ofrece altas tasas de oclusión angiográfica (mayores del 80%) pero con alta incidencia de complicaciones tromboembólicas y roturas aneurismáticas respecto al Pipeline, sin embargo, creemos que sus resultados no son estadísticamente valorables ya que los tipos de estudios que usó tienen criterios distintos, principalmente en cuanto al tamaño de los aneurismas y la valoración de las complicaciones, ya que en el estudio sobre Pipeline la mayoría de los aneurismas que están incluidos son de tamaño pequeño <10 mm (52.4%), con un porcentaje de aneurismas grandes y gigantes del 47,6%, mientras que para el Silk+ el porcentaje de aneurismas grandes y gigantes fué del 62,1% con una diferencia porcentual del 14,5% , lo que podría ser un sesgo importante, dado que la mayor tasa de complicaciones se da en los aneurismas grandes y gigantes, como se ha

demostrado en otros estudios que incluyen mayor tasa de éstos aneurismas, como son las series de Leonardi y cols. [246] con mortalidad del 8% con el 80% en los aneurismas grandes y gigantes, Shankar y cols. [415] reportan una mortalidad del 5% con un 90% en los aneurismas grandes y gigantes. Por otra parte, Maimón y cols. [274] precisan en su publicación, que todas las complicaciones se produjeron en pacientes con aneurismas de más de 15 mm.

Hay otra revisión de Arrese y cols. [12], en la que no recomiendan el uso de los diversores de flujo en cuanto seguridad, beneficio y riesgo hasta que no se determinen los resultados de estudios a largo plazo como el FIAT [136] (flow diversión in intracranial aneurysm treatment), lo cual se ha discutido, porque hay estudios incluido el nuestro que han demostrado que éstos dispositivos son una buena alternativa para aneurismas complejos con pocas opciones de éxito con otro tipo de tratamiento, con porcentajes de mortalidad y morbilidad que parecen ser razonables y altas tasas de oclusión aneurismática con poca recurrencia.

En la actualidad, cuatro ensayos de estudios multicéntricos aleatorizados que han sido planteados con el objetivo de comparar el “coiling” con los “flow diverter”, uno el MARCO POLO [115] (Efficacy trial of intracranial aneurysm treatment using two different endovascular techniques) comparando la utilización del tratamiento endovascular de aneurismas cerebrales solamente con coils versus reconstrucción de la arteria parental con Silk+ “flow diverter”, el EVIDENCE [489] para valorar el tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales con Pipeline versus “coiling” con o sin stent y el estudio LARGE [456] (Flow diversion versus traditional endovascular coiling therapy) que compara la seguridad y eficacia de los derivadores de flujo versus las técnicas convencionales de embolización con coils para aneurismas grandes y gigantes de cuello ancho. En fase de reclutamiento se encuentra, el estudio FIAT [136] (flow diversión in intracranial aneurysm treatment) para comparar los resultados entre la utilización de los “flow diverter” y el mejor tratamiento estándar (coiling o stenting, conservador). Finalmente, hay otro estudio en camino para determinar la eficacia con el dispositivo Surpass con aneurismas grandes y gigantes de cuello ancho llamado estudio SCENT [437] (Stryker neurovascular).

En nuestro estudio hemos clasificado las complicaciones clínicas en complicaciones agudas (aquellos efectos adversos ocurridos en relación con el procedimiento en las dos primeras semanas posteriores a la implantación del sistema) y complicaciones tardías (efectos adversos ocurridos entre las dos semanas y los 6 meses del tratamiento), no hemos encontrado en la literatura criterios de tiempo homogéneos para definir complicaciones tempranas y tardías, lo cual se refleja en las publicaciones revisadas, lo que resulta problemático a la hora de comparar resultados.

El desplazamiento o colocación no óptima del stent Silk+ es una cuestión preocupante y se produjo en nuestras series en 11 de los 175 stents (6.2%), ligeramente inferior al 12.3% publicado por Berge y cols. [27]. Se requirieron maniobras adicionales como la angioplastia con balón para mejorar la expansión del stent en 6 casos, oclusión de la arteria principal en 3, y colocación de otro Silk+ en otros dos casos.

En nuestro estudio la morbilidad aguda/subaguda fue del 7.6% (12 de 157 pacientes) y la mortalidad fue del 3.18% (5 de 157 pacientes), tres de ellos debidos a grandes ictus isquémicos y otros dos a hemorragias parenquimatosas producidas en la primera semana post-tratamiento. Las referencias que hemos encontrado en relación a las complicaciones agudas tras la implantación del sistema Silk+ no es muy numerosa, pero la serie que las trata mas específicamente separando los eventos adversos agudos/subagudos de los tardíos, es la publicada por Berge y cols. [27] en la que se describe una morbilidad aguda/subaguda del 7.7% practicamente comparable a la nuestra (7.6%) y una mortalidad del 0% que contrasta con nuestros resultados de 3.1%. En el seguimiento a 6-12 meses, Berge y cols. [27] encuentran una morbilidad permanente del 7.8% con una mortalidad de un 3%, la morbilidad permanente en el seguimiento en nuestra serie fué observada en un 4.4% de los pacientes y la mortalidad en 0%. Coincidimos en que las complicaciones más severas se dieron en la circulación anterior. En otros estudios no encontramos una clara definición de los tiempos exactos considerados agudos y tardíos lo que hace que no sea posible la comparación de los resultados [46, 265, 468].

La mayoría de las complicaciones isquémicas las observamos en pacientes en los que la colocación del Silk+ no fué correcta con la subsecuente trombosis intra-stent y/u obstrucción completa de la arteria principal. Sin embargo aunque el FD haya sido óptimamente posicionado, su propia arquitectura incrementa la cobertura metálica de la pared vascular aumentando la trombogenicidad del sistema. Nosotros identificamos trombosis del sistema, siempre en el segmento carótido-oftálmico, 11 casos en fase aguda, que fueron tratadas con oclusión de la arteria principal mediante balones largables en 3 casos, produciéndose morbilidad representada por un infarto isquémico mayor en uno de los casos, 6 de los casos se resolvieron usando fármacos trombolíticos (Uroquinasa, Abciximab), otros dos casos que no logran resolverse farmacológicamente ni con el uso de balones de angioplastia terminan en la oclusión del vaso parental. Oclusiones muy tardías de los FD, como a los 23 meses después del tratamiento, han sido descritas en la literatura [130], en nuestra serie se produjeron 5 trombosis a largo plazo y el rango osciló entre 2 y 24 meses. Tres de estos aneurismas fueron tratados con coils complementarios por lo que al igual que Siddiqui y cols. [423] en su reporte de caso planteamos la hipótesis de que el relleno con coils más el FD pueden favorecer la trombosis del sistema.

En la revisión de la literatura, es difícil comparar la incidencia aguda de la obstrucción la arteria principal entre el Silk+ y el Pipeline, debido fundamentalmente a la heterogenicidad de la población, pero parece que ligeramente es más frecuente en ocurra con el Silk FD [27], fué del 2.5% en nuestra experiencia, 10% en las series de Byrne y cols. [46], 8% en la experiencia de Lubicz y cols. [265] y en la serie de Szikora y cols. fué de un 2.4% [441], mientras que en relación con el dispositivo Pipeline no se produjo obstrucción de la arteria principal en las series de Lylyk y cols. [267] y Nelson y cols. [323] Tabla 21.

PUBLICACIÓN Autor/año	Nº SILK	ESTENOSIS INTRA- STENT	OCLUSIÓN DE LA ARTERIA PARENTAL
Briganti y cols. 2012	152(183PD)	0%	0%
Velioglu y cols. 2012	73	5.6%	6.8%
Berge y cols.2012	73	9.6%	9.3%
Byrne y cols. 2010	70	6%	24%
Piano y cols. 2013	47(57PD)	0%	5.8%
Lubicz y cols. 2010	35	33%	8%
Maimon y cols. 2012	31	7.2%	3.8%
Shankar y cols. 2013	21	10%	10%
Leonardi y cols. 2011	25	8%	0%
Tähtinen y cols. 2011	22	5%	18%
Pistocchi y cols. 2012	25(7PD)	21.7%	4.3%
Wagner y cols. 2012	23	9.5%	19%
MEDIA	51	9.6%	9.1%
Nuestros datos	175	6.2%	5.7%

Tabla 21 Porcentaje de estenosis intra-stent y oclusión de la arteria parental

Cuando el FD cubre ramas perforantes puede ser responsable de complicaciones isquémicas. Nosotros tuvimos dos casos de oclusión de éste tipo, uno en el tratamiento de un aneurisma de la arteria basilar cuyo flujo fué restablecido mediante la administración intra-arterial de Uroquinasa y Abciximab, un segundo paciente desarrollo un proceso isquémico en perforantes de la arteria cerebral media por la implantación de un Silk+ para tratamiento de un aneurisma de la arteria cerebral media en M1, un caso similar reportaron Nelson y cols. [323] en el tratamiento de un aneurisma en la misma localización con oclusión de ramas lenticuloestriadas regionales que en su caso atribuyen a telescopar múltiples PED y a la complejidad del tratamiento. Similarmente, Lall y cols. [234], Puffer y cols. [357] y Szikora y cols. [441] reportaron casos de oclusión de perforantes tras la implantación del Pipeline.

En el meta-análisis de Brinjikji y cols. [38] concluyeron que hay mayor riesgo de oclusión de perforantes en el territorio posterior.

Como en todos los stents intracraneales, es imperativo que el paciente reciba doble antiagregación plaquetaria [101, 102]. El cumplimiento por el paciente de las dosis y

pautas del tratamiento juega un papel importante en el éxito del procedimiento, porque como en nuestras series, la finalización temprana o la discontinuidad de la medicación antiplaquetaria pueden tener efectos perjudiciales. Otra posible causa de la trombosis es la resistencia al clopidrogel en algunos pacientes.

La morbilidad resultante de la oclusión del sistema parece estar relacionada con la existencia o no de buena circulación colateral, aunque nuestros 5 pacientes que desarrollaron trombosis tardía del sistema permanecieron clínicamente asintomáticos.

En resumen de los 157 pacientes 42 presentaron complicaciones (26.7%), de las cuales 30 fueron resueltas (19.1%) y 12 no resueltas (7.6%), 4 (2.5%) pacientes con secuelas permanentes y 5 muertes (3.1%). Este porcentaje de complicaciones del procedimiento esta en el rango de las complicaciones reportadas en otras series (del 4% al 38%).

[23, 27, 34, 46, 265, 267, 274, 290, 323, 338, 340, 441, 444, 468] (Tablas 19 y 20).

Varios trabajos recientemente han documentado la ocurrencia de rotura aneurismática después del tratamiento mediante “flow diverters” [230, 317, 458]. Kulcsár y cols. [230] en un análisis retrospectivo, reportaron 13 roturas aneurismáticas, en 12 centros, después de la implantación de Silk FD. Los pacientes fueron separados en dos grupos, con rotura temprana (< 3 meses) y tardía (≥ 3 meses), la rotura temprana fué más frecuente y ocurrió entre los 2 y los 48 días después del procedimiento, y se produjo en pacientes que todavía estaban recibiendo doble antiagregación con aspirina y clopidrogel. La rotura tardía ocurrió en tres pacientes de los 13, que solo recibían aspirina, entre los 110 y los 150 días (media: 132 días) después del tratamiento con FD. Como sugieren Kulcsár y cols. [230], la rotura a posteriori es frecuentemente observada en aneurismas sintomáticos (11/13), grandes y gigantes (13/13).

El mecanismo de la rotura actualmente no está completamente dilucidado. Un mecanismo hemodinámico puede estar relacionado, el repentino cambio en el patrón del flujo puede conllevar al incremento de la presión en áreas del aneurisma que previamente no estaban sometidas a tensión.

En su publicación, Cebral y cols. [53] describieron que los flow diverter pueden incrementar la presión intra-aneurismática debido a la derivación del flujo hacia el interior de la arteria principal en combinación con la autoregulación cerebral a los altos

gradientes de presión y a los cambios en la configuración de la arteria. Otro potencial mecanismo es la trombosis intra-aneurismática creada por la diversión del flujo que puede asociarse a una reacción inflamatoria y debilitamiento de la pared aneurismática. Como sugieren Turowski y cols. 2011 [458], el tratamiento con FD puede asociarse con la formación de un trombo rojo no organizado, inestable y que tiene alto contenido de enzimas proteolíticas que pueden debilitar la pared del aneurisma.

El “ESMINT Retrospective Analysis of Delayed Aneurysm Ruptures after flow diversion (RADAR) study” [231] investigó mediante un análisis retrospectivo, la eficacia de los FD analizando el porcentaje de roturas aneurismáticas. Este estudio multicéntrico mundial recolectó 1421 aneurismas, tratados con diversos tipos de FD, y mostró que la incidencia de rotura aneurismática ocurrió en el 1% de todos los casos tratados. En el subgrupo de aneurismas mayores de 10 mm, la incidencia de la rotura fue del 2.1 %. Todos excepto uno tenían un tamaño mayor de 19 mm, con un tamaño medio de 24 mm, demostrando que este evento principalmente afecta a lesiones de tamaño grande o gigante.

En relación con estos análisis, en nuestro estudio la producción de hemorragia cerebral, que de forma general coincide con los resultados del RADAR [231], se produjo en cuatro casos (2.4%), todos ellos en el período de complicaciones agudas (ninguna en un período superior a los 6 días post-tratamiento) y ninguno en el período de complicaciones tardías. Todas fueron hemorragias parenquimatosas, excepto una hemorragia subaracnoidea producida por traumatismo intraprocédimento con la guía por lo que no fue valorada estadísticamente representando un porcentaje final del 1.7%. En cuanto al tiempo medio de producción de la rotura post-tratamiento, en nuestro estudio fue de 3 días (rango entre 1 y 6 días), datos estadísticamente no comparables a los resultados del RADAR, donde el tiempo medio de producción de la rotura post-tratamiento estuvo en 9 días (rango entre 3 y 300 días).

Otra matización importante con el RADAR [231] es que este tipo de complicación, en nuestras series, se presentó más en aneurismas grandes y gigantes (2 grandes, 1 gigante, 1 pequeño) del segmento oftálmico/paraoftálmico y parcialmente trombosados, por lo que al igual que Gross y Frerichs [155] y basándonos en las experiencias de Kulcsary cols. [230] y Turowski y cols. [458], teorizamos que estas roturas pueden ser producidas

por la formación rápida de un extenso trombo o transformación del trombo existente que crea una actividad proteásica que conlleva a una degradación de la pared, con debilitamiento inflamatorio de la misma, con micro-hemorragias en su interior y posterior rotura.

De acuerdo a los potenciales mecanismos de rotura aneurismática, varios métodos han sido propuestos para prevenirla, como el relleno coadyuvante con coils, FD superpuestos cuando la exclusión no es completa, la utilización de stent convencionales previos para dar soporte al FD en el caso de aneurismas fusiformes grandes o gigantes y la administración de terapia farmacológica con corticoides justo después de la implantación del FD, lo cual continuamos en proceso de comprobación con la experiencia actual.

Muchos autores consideran que la técnica de tratamiento con “Flow Diverter” está contraindicada en el tratamiento de aneurismas con rotura en fase aguda, debido al alto riesgo que produce la asociación de la hemorragia subaracnoidea con la medicación antitrombótica. Nuestra opinión personal es que si existe cualquier opción terapéutica más segura, los FD deben de ser evitados en el tratamiento agudo de aneurismas rotos. Por ejemplo, en el caso de un aneurisma grande con cuello ancho, donde el sitio de rotura está localizado en el fundus, puede ser mejor, realizar en una primera fase una oclusión parcial mediante “coiling” y balón dejando abierto intencionadamente parte del cuello y posteriormente realizar el “stenting” en una segunda sesión, después de que el paciente se encuentre estable y haya superado la fase aguda de su sangrado.

En el seguimiento, la mayoría de estenosis intra-stent son cortas, ocurren cuando la parte distal del stent es liberada en un vaso con un diámetro significativamente más pequeño que el extremo proximal, lo que produce que debido a la poca fuerza radial del stent se estreche y tenga tendencia a cerrarse [468, 471]. También se ha relacionado la estenosis con hiperplasia intimal posterior a la realización de angioplastia con balón. Sin embargo, los grandes estudios con seguimientos a largo plazo deberán sacar más conclusiones, sin embargo se ha reportado la desaparición espontánea de la estenosis

con prolongación del tratamiento antiagregante con clopidogrel como ocurrió en algunos de nuestros casos [64, 267].

El estado funcional de los pacientes se evaluó retrospectivamente utilizando la escala de Rankin modificada [367], otros test como son: la modificación de la escala de Karnofsky [212] o el índice de Barthel [275], no fueron considerados de utilidad en nuestro estudio debido a las dificultades de realizar una clasificación retrospectiva, y por otro lado, a la dificultad de comparar los resultados con las otras series publicadas.

7.4 MEJORA DE RESULTADOS A LARGO PLAZO

En la literatura no existen muchas referencias en relación a la curva de aprendizaje en el tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales mediante FD. De acuerdo con publicaciones previas, conforme aumenta la experiencia del operador se espera que los resultados angiográficos mejoren y que el porcentaje de complicaciones disminuya [113, 277, 424]. La mejora en el desarrollo de las microguías, los microcatéteres y de los stent, así como el incremento en la experiencia de los operadores han solucionado prácticamente este problema, y hoy en día estos fallos en la técnica ocurren con menos frecuencia.

En nuestro caso la viabilidad técnica del tratamiento fué mejorando significativamente conforme avanzábamos en el período de estudio. Los aneurismas de cuello ancho y la imposibilidad de la microcateterización fueron con mucho las razones más importantes de fallos técnicos, ocurriendo la mayoría al principio de nuestra experiencia.

La mayoría de los fallos en el tratamiento de los aneurismas de cuello ancho ocurrieron antes de la introducción de técnicas de remodeling en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (balón remodeling y stent remodeling). Siendo hoy por hoy, la mayoría de los aneurismas de cuello ancho tratados con coils asistidos con balón o stent. De todos los casos tratados con balón solo en dos hubo fallo técnico y en el “stenting” no hubo ningún fallo técnico.

Existen varios otros factores que pueden explicar la mejora de la viabilidad técnica a lo largo del tiempo además del desarrollo tecnológico de los materiales y la mejora en la habilidad de los operadores, los criterios de selección de aneurismas para el tratamiento

endovascular han comenzado a definirse mejor, y todo esto unido a la mejora en la adquisición de imágenes, con la inclusión de la imagen en 3D ASD ha contribuido de forma significativa en la mejor valoración y toma de decisiones ante la estrategia terapéutica. Las posibilidades y limitaciones del tratamiento endovascular han comenzado a entenderse mejor. Además el cambio producido en los métodos anestésicos desde el año 1998 ha mejorado de forma importante la viabilidad del tratamiento.

Los resultados muestran que durante el período de estudio, el número de aneurismas completamente ocluidos en las angiografías iniciales aumentó y el número de aneurismas incompletamente ocluidos disminuyó. En los seguimientos angiográficos, el porcentaje de oclusiones incompletas disminuyó muy significativamente debido fundamentalmente a la mayor experiencia. El porcentaje de aneurismas que requirió retratamiento también disminuyó significativamente con el tiempo.

7.5 PERSPECTIVA DE FUTURO DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

Inicialmente, el tratamiento endovascular se empleaba únicamente en aquellos casos en que los pacientes no eran buenos candidatos para la cirugía. Hoy en día en muchos centros, incluyendo en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, es considerado el método de elección en la mayoría de los casos de aneurismas intracraneales.

Las limitaciones más importantes del tratamiento endovascular han sido la dificultad de tratar aneurismas de cuello ancho. La introducción de los balones y los stent en las técnicas de “remodeling” han permitido el tratamiento mediante “coiling” de la mayoría de aneurismas de cuello ancho, pero todavía existen importantes deficiencias, especialmente en la tecnología de los stents, que necesitan ser resueltas. El desarrollo en la tecnología de los stent está evolucionando en orden a conseguir stents más flexibles y con mejor navegabilidad vascular, y probablemente en un futuro próximo será posible el tratamiento asistido por stent en partes distales de la vascularización cerebral. En algunos casos se utilizó el “stent-graft” pero debido a su rigidez y difícil navegabilidad ha causado que su uso sea desechado a nivel cerebral. En el momento actual se están empezando a utilizar con más frecuencia los nuevos stents diversores de flujo, como son el Silk+ (Balt, Montmorency, France) y el Pipeline (ev3-MTI, Irvine, USA) que

presentan como característica fundamental la de permitir el paso a su través de flujo laminar pero no el flujo turbulento, facilitando la formación del trombo intra-aneurismático, y manteniendo la permeabilidad de las arterias vecinas. Con otros dispositivos diversores de flujo hay menos experiencia en la actualidad.

Otro diseño interesante, es el que esta tratando de obtener con stents recubiertos de drogas o células, que disminuyan el riesgo de complicaciones trombóticas en la arteria parental, de estenosis intra-stent e incrementen la durabilidad de la trombosis en el cuello del aneurisma.

La rápida evolución de la tecnología en el tratamiento de los aneurismas cerebrales ha planteado una serie de cuestiones éticas. Se podrían estar introduciendo en el mercado nuevos sistemas sin los suficientes test preclínicos y clínicos, ni pruebas de seguridad y eficacia que permitan compararlos con los sistemas anteriores, según plantea Raymond en un editorial en el 2004 del AJNR (*Am. Journal of Neuroradiology*) respecto al desarrollo de los coils [375]. Las pruebas clínicas controladas en comparación con las técnicas estándar, puede que no sean posibles en la evaluación de aquellos casos en los que el sistema ha sido diseñado para asistir el tratamiento de casos raros considerados previamente como intratables [174, 268, 309]. Por ejemplo, con materiales que tienen más años de uso como los coils estándar de platino, la seguridad y eficacia ya ha sido probada por estudios y la experiencia acumulada, y los procedimientos endovasculares realizados con ellos han obtenido unos excelentes resultados clínicos [303]. Antes de que un nuevo tipo de coils con modificaciones en su superficie sea utilizado con el objetivo de reemplazar los coils de platino convencionales, dicho sistema debería ser testado en un gran estudio clínico que valorase su eficacia y seguridad en relación a un grupo de control tratados con coils estándar [375]. Desafortunadamente solo un estudio piloto ha sido publicado a cerca del uso clínico de coils de segunda generación [78, 374].

En el momento actual, las intervenciones endovasculares en muchos casos están dirigidas en orden a las consecuencias estructurales de la patología y no a su base biológica.

La combinación de la terapia génica celular y las técnicas endovasculares utiliza como herramienta la liberación de moléculas o células vivas, ofertando una interesante posibilidad terapéutica en el futuro. Estos prometedores factores de crecimiento, pueden ser transportados al interior del aneurisma mediante coils o stents. Los actuales avances en terapia génica también incluyen el uso potencial de células circulantes progenitoras que pueden ser liberadas después de manipulaciones genéticas *ex vivo* [379]. Se han identificado varios receptores asociados con la remodelación de las paredes de los aneurismas saculares intracraneales, haciéndolos objetivos principales para ser utilizados como implantes endovasculares bioactivos o como drogas para reforzar la pared del aneurisma [142]. Muchos problemas técnicos y conceptuales deberán ser solucionados antes de que estas tecnologías comiencen a ser realidad en la práctica clínica.

También se intenta ampliar el campo en cuanto a las indicaciones del uso de los divisores de flujo en aneurismas, ya se habla de una muy buena opción en aneurismas del seno cavernoso para los cuáles las técnicas endovasculares existentes no ofrecían alternativas muy atractivas, la oclusión del vaso parental era ampliamente usada como curativo pero esto conlleva a cambios en la hemodinámica cerebral que podrían predisponer a la formación de nuevos aneurismas en la circulación carotídea contralateral y el bypass quirúrgico era otra opción disponible, pero en un estudio con 44 pacientes el divisor de flujo resultó ser el tratamiento más seguro [358]. También hay otro estudio reciente con 40 pacientes que habla de extender las indicaciones de los divisores de flujo, reportan que el tratamiento es seguro en pequeños aneurismas saculares no rotos y en la circulación anterior, pero que faltan aún más estudios al respecto [60]. En nuestra experiencia, así como en la de otros autores con éste tipo de aneurismas, no se presentan complicaciones mayores que se relacionen con el tamaño aneurismático [46, 265, 267, 323, 352] y al contrario podría ser más seguro porque evita la manipulación de un pequeño saco aneurismático.

En términos económicos, solo hay un estudio con el dispositivo Pipeline que dice que el coste inicial del tratamiento de aneurismas grandes y gigantes con éste dispositivo es económicamente más favorable en relación con técnicas tradicionales de embolización, sin embargo el potencial coste/beneficio depende del volumen del aneurisma, tipo de

coil y número de stents usados [57], para el dispositivo Silk+ no hemos encontrado estudios de coste económico.

Finalmente, la cuestión permanece abierta: “¿Cuál es el mejor método que debemos usar y por cuanto tiempo?”

7.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

-La comparación directa entre los estudios publicados, sean de un único centro o multicéntrico como el nuestro, es difícil o imposible debido a la variación existente entre los criterios de selección, número de pacientes y de protocolos homogéneos de manejo del paciente. Además que no podemos extrapolar resultados de un tratamiento que se ofrece para aneurismas intratables por las otras técnicas.

- Los protocolos no estrictos ni homogéneos al inicio del estudio en nuestros centros en la selección de pacientes, seguimiento angiográfico, y seguimiento clínico. No se realizaron sistemáticamente imágenes postprocedimiento de rutina, por lo que no pudieron ser detectadas las complicaciones cerebrales silentes. No se realizó ningún examen neuropsicológico debido específicamente a la gran heterogeneidad de los pacientes recogidos en un estudio retrospectivo.

- Se excluyeron de esta búsqueda electrónica lo publicado en otros idiomas distintos al inglés y el español.



8. CONCLUSIONES

1. Los resultados de la viabilidad técnica del procedimiento mejoran con el aumento de la experiencia de los operadores y la utilización de los nuevos sistemas que han corregido fallos previos. Encontramos como causa de fallos técnicos, la falta de concentración en el cumplimiento de las indicaciones de la casa fabricante del stent en el proceso de selección, en la preparación de la navegación, en el posicionamiento y liberación del Silk+. Aspectos como son la localización anatómica y la tortuosidad vascular condicionan una mayor dificultad para la navegabilidad del sistema.
2. La complicación más frecuente encontrada con este procedimiento son los eventos tromboembólicos, lo que hace pensar en la importancia de tener unos protocolos generales para la antiagregación y anticoagulación específicos para el uso de los stent “flow diverter”. La mayoría de las complicaciones isquémicas las observamos en pacientes en los que la colocación del Silk+ no fué correcta, con la subsecuente trombosis intra-stent y/u obstrucción completa de la arteria principal. El uso además de maniobras adicionales como el tratamiento fibrinolítico, dilatación con balón de angioplastia o colocación de dispositivos adicionales hace que aumente la probabilidad de tener complicaciones asociadas.
3. El tipo de aneurismas que tratamos con el sistema de diversión de flujo son aneurismas de alta complejidad lo que hace que pueda presentarse un porcentaje de eventos adversos o complicaciones más altos respecto a tratamientos estándar, en muchas ocasiones no comparables con estudios de aneurismas que no son complejos, pero nuestros porcentajes de mortalidad (3.18%) y morbilidad (7.6%) parecen ser razonables, especialmente cuando los comparamos con los datos obtenidos de la reciente literatura.
4. Los porcentajes de oclusión aneurismática obtenidos con el tratamiento con Silk+ FD son altos (78.1% en nuestro estudio) y similares a las series revisadas, al igual que en nuestros resultados hay una tendencia a aumentar las tasas de oclusión aneurismática

completa con el tiempo. El tiempo de oclusión completa esta comprendido entre los 6 y 12 meses. También observamos que un 60.7% de los que tuvieron como resultado en el seguimiento una oclusión parcial eran aneurismas grandes (10-24 mm). La mayoría de estudios publicados, así como en nuestra serie, encontraron que no hay recurrencia aneurismática o un mínimo porcentaje, lo que si es un problema importante para aneurismas tratados por “coiling” convencional, especialmente aneurismas grandes, gigantes y de morfología compleja.

5. Hay varias limitaciones teóricas importantes del tratamiento con diversores de flujo, la primera es que el proceso de oclusión aneurismática es impredecible, no sabemos cuando se va a producir de forma definitiva la trombosis del saco aneurismático y la evolución de esta. Segundo, como cualquier otro stent cerebral, se requiere una pauta de doble antiagregación para la profilaxis en contra de la trombosis mientras el FD esta endotelizandose e incorporándose a la pared arterial y duración óptima de la doble antiagregación es incierta. Tercero, la no eficacia y seguridad del sistema en aneurismas de las bifurcaciones.
6. Con el ascenso de la curva de aprendizaje hemos ampliado las indicaciones progresivamente de acuerdo a nuestra experiencia y a la literatura, comenzando a tratar aneurismas menos complejos, pequeños y ampollosos (“blister like”) con seguridad, respecto a las zonas vasculares con ramas perforantes de áreas elocuentes, preferimos no telescopar dispositivos por el riesgo de oclusión.
7. Nuestro estudio demuestra que el stent diversor de flujo Silk+ es un tratamiento viable, eficiente y seguro, que aporta una nueva opción de tratamiento para aneurismas complejos, aunque se necesitan aún más estudios para definir y entender mejor las indicaciones y causas de eventos adversos en el tratamiento con estos dispositivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aenis M, Stancampiano AP, Wakhloo AK, Lieber BB (1997). Modeling of flow in a straight stented and nonstented side wall aneurysm model. *J Biomech Eng* 119(2), 206-12
2. Albuquerque FC, Spetzler RF, Zabranski JM & McDougall CG (2002). Effects of three-dimensional angiography on the coiling of cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 51: 597-606
3. Albuquerque F, Fiorella D, Han P, Deshmukh V, Kim L, McDougall C (2005). Endovascular management of intracranial vertebral artery dissecting aneurysms. *Neurosurg Focus* 18, E3.
4. Albuquerque F, Zabranski J, Hills N, & Partovi S, Nakaji P, Wallace R. (2013). The Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT): 3-year results, 146.
5. Alcázar Romero PP, García Bautista E, Fandiño Benito E. (2010) Advances in interventional neuroradiology. *Radiología*, 52:46-55.
6. Alen JF, Lagares A, Lobato RD, Gomez PA, Rivas JJ & Ramos A (2003) Comparison between perimecencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage and subarachnoid hemorrhage caused by posterior circulation aneurysms. *J Neurosurg* 98: 529-535
7. Allison JW, Davis PC, Sato Y, James CA, Haque SS, Angtuaco EJ & Glasier CM (1998) Intracranial aneurysms in infants and children. *Pediatr Radiol* 28: 223-229.
8. Anson JA, Lawton MT & Spetzler RF (1996) Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysm. *J Neurosurg* 84: 185-193.

9. Aoki N (1998) Partially thrombosed aneurysm presenting as the sudden onset of bitemporal hemianopsia. *Neurosurgery* 22: 564-566.
10. Appanaboyina Sunil MF, Lohner Rainald, Scrivano Esteban, Miranda Carlos, Lylyk Pedro, Putman Christopher, et al. (2008). Computational modelling of blood flow in side arterial branches after stenting of cerebral aneurysm. *Int J Comput Fluid Dynamics*. 22:669-676.
11. Arat A, Cil B (2005) Double-balloon remodeling of wide-necked aneurysms distal to the circle of Willis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 26:1768-71.
12. Arrese, I., Sarabia, R., Pintado, R., & Delgado-Rodriguez, M. (2013). Flow-diverter devices for intracranial aneurysms: systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery*, 73(2), 193-9; discussion 199-200.
13. Aurboonyawat, T., Blanc, R., Schmidt, P., Piotin, M., Spelle, L., Nakib A & Moret, J. (2011). An in vitro study of silk stent morphology. *Neuroradiology*, 53(9), 659-667.
14. Augsburger L, Farhat M, Reymond P, et al. (2009) Effect of flow diverter porosity on intraaneurysmal blood flow. *Klin Neuroradiol* 19:204-14.
15. Aviv RI, O'Neill R, Patel MC & Colquhoun IR (2005) Abciximab in patients with ruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 1744-1750.
16. Azzarelli B, Moore J, Gilmore R, et al. (1984). Multiple fusiform intracranial aneurysms following curative radiation therapy for suprasellar germinoma. (Case report. *J Neurosurg*, 61(6):1141-5.
17. Baert AL, Sartor M. Intracranial vascular malformations and aneurysms. Albuquerque, F. C. (2013). Hemorrhagic stroke: the broad horizon of aneurysm treatment. *J Neurointerv Surg*, 5 Suppl 3, iii1-2.

18. Baldi S, Mounayer C, Piotin M, Spelle L & Moret J (2003) Balloon-assisted coil placement in wide-neck bifurcation aneurysms by use of a new, compliant balloon microcatheter. *AJNR Am J Neuroradiol* 24: 1222-1225
19. Bannerman RM, Ingall GB & Graf CJ (1970) The familial occurrence of intracranial aneurysms. *Neurology* 20: 283-292.
20. Barath K, Cassot F, Fasel JH, Ohta M & Rufenacht DA (2005) Influence of stent properties on the alteration of cerebral intra-aneurysmal haemodynamics: flow quantification in elastic sidewall aneurysm models. *Neurol Res* 27(suppl.1): S120-128.
21. Barrow LD & Cowley CM (1995) Clinical manifestations of giant intracranial aneurysms. In: Awad IA & Barrow DL (eds) *Giant intracranial aneurysms*. AANS Publications Committee, Rolling Meadows, IL, 35-39.
22. Baxter BW, Rosso D, Lownie SP.(1998). Double microcatheter technique for detachable coil treatment of large, wide-necked intracranial aneurysms. *Am. J. Neuroradiol*,19: 1176-8.
23. Becske T., Kallmes T., Saatci I., Mc dougall, Szikora I., et cols. (2013). Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: Results from a multicenter clinical trial. *Radiology*,267 (3), 858-868.
24. Bendszus M, Kolzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E & Solymosi L (1999) Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet* 354: 1594-1597
25. Benndorf G, Herbon U, Sollmann WP, Campi A. (2001).Treatment of a ruptured dissecting vertebral 710 artery aneurysm with double stent placement: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 22(10), 1844-8.

26. Berge J, Tourdias T, Moreau, J, Barreau X, Dousset V. (2011). Perianeurysmal brain inflammation after flow-diversion treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(10), 1930-1934.
27. Berge J, Biondi, A, Machi, P, Brunel H, Pierot L, Gabrillargues, J., Bonafe, A. (2012). Flow-diverter silk stent for the treatment of intracranial aneurysms: 1-year follow-up in a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(6), 1150-1155.
28. Bing, F., Darsaut, T. E., Salazkin, I., Makoyeva, A., Gevry, G., & Raymond, J. (2013). Stents and flow diverters in the treatment of aneurysms: device deformation in vivo may alter porosity and impact efficacy. *Neuroradiology*, 55(1), 85-92.
29. Biondi, A. (2006). Intracranial aneurysms associated with other lesions, disorders or anatomic variations. *Neuroimaging Clin N Am*, 16(3), 467-82, viii.
30. Bodily, K. D., Cloft, H. J., Lanzino, G., Fiorella, D. J., White, P. M., & Kallmes, D. F. (2011). Stent-assisted coiling in acutely ruptured intracranial aneurysms: a qualitative, systematic review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(7), 1232-1236.
31. Bonita R, Beaglehole R. (1988). "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke*. Dec;19(12):1497-1500
32. Bracard, S., Barbier, C., Derelle, A. L., & Anxionnat, R. (2013). Endovascular treatment of aneurysms: pre, intra and post operative management. *Eur J Radiol*, 82(10), 1633-1637.
33. Bradac, G. B. (2011). *Cerebral Angiography (Cap 11)*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

34. Briganti, F., Napoli, M., Tortora, F., Solari, D., Bergui, M., Boccardi, E., Bolge, L. P. (2012). Italian multicenter experience with flow-diverter devices for intracranial unruptured aneurysm treatment with periprocedural complications--a retrospective data analysis. *Neuroradiology*, 54(10), 1145-1152.
35. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A.(1999).Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke*;30(2): 470-6.
36. Brinjikji W., H. J. C., David Fiorella, Giuseppe Lanzino, David F Kallmes. (2013). Estimating the proportion of intracranial aneurysms likely to be amenable to treatment with the pipeline embolization device. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 45
37. Brinjikji, W., McDonald, J. S., Kallmes, D. F., & Cloft, H. J. (2013). Rescue treatment of thromboembolic complications during endovascular treatment of cerebral aneurysms. *Stroke*, 44(5), 1343-1347.
38. Brinjikji, W., Murad, M. H., Lanzino, G., Cloft, H. J., & Kallmes, D. F. (2013). Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. *Stroke*, 44(2), 442-447.
39. Brisman, J. L., Song, J. K., & Newell, D. W. (2006). Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*, 355(9), 928-939.
40. Britz GW, S. L., Newell DW, Eskridge J, Flum DR. (2004). Impact of Surgical Clipping on Survival in Unruptured and Ruptured Cerebral Aneurysms: A Population-Based Study. *Stroke*, 35(6), 1399-1403.
41. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A y cols.(1995). Familial subarachnoid hemorrhage: distinctive features and patterns of inheritance. *Ann Neurol*, 38(6), 929-934.

42. Bruening R, et al.(2006) . Intraprocedural thrombus formation during coil placement in ruptured intracranial aneurysms: treatment with systemic application of the glycoprotein IIb/IIIa antagonist tirofiban. *American Journal of Neuroradiology* 27:1326–31
43. Bulsara, K. R., Kuzmik, G. A., Hebert, R., Cheung, V., Matouk, C, Jabbour, P., Pepper, J. (2013). Stenting as monotherapy for uncoilable intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 73(1 Suppl), 80-85
44. Byrne JV & Guglielmi G (1998) Endovascular treatment of intracranial aneurysms. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
45. Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B. (1999). Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg*, 90(4):656-63.
46. Byrne, J , Beltechi, R, Yarnold J, Birks, J, Kamran, M. (2010). Early experience in the treatment of intra-cranial aneurysms by endovascular flow diversion: a multicentre prospective study. *PLoS One*, 5(9).
47. Byrne, J. V., Szikora I. (2012). Flow Diverters in the management of intracranial aneurysms: A Review. *EJMINT*.
48. Byrne JV. Tutorials in endovascular neurosurgery and interventional neuroradiology (2012). Ed Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Tutorial 8, 125-168.
49. Byrne G, Mut, F, & Cebral, J. (2014). Quantifying the large-scale hemodynamics of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35(2), 333-338.
50. Byung Moon Kim et al. (2011) .Stent application for the treatment of cerebral aneurysms. *Neurointervention*, 6:53-70.

51. Campi, A., ramzi N, molyneux AJ et al (2007). Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 3:1538-1544
52. Carneiro, A., Rane, N., Kuker, W., Cellerini, M., Corkill, R., & Byrne, J. V. (2014). Volume changes of extremely large and giant intracranial aneurysms after treatment with flow diverter stents. *Neuroradiology*, 56(1), 51-58.
53. Cebal JR, Mut F, Raschi M, Scrivano E, Ceratto R, Lylyk P, et al.(2011).Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* , 32, 27-32
54. Cekirge HS, Saatchi I, Ozturk MH, Cil B, Arat A, Mawad M, Ergungor F, Belen D, Er U, Turk S, Bavbek M, Sekerci Z, Beskonakli E, Ozcan OE & Ozgen T (2006) Late angiographic and clinical follow-up results of 100 consecutive aneurysms treated with Onyx reconstruction: largest single-center experience. *Neuroradiology* 48: 113-126.
55. Chalouhi N, Jabbour P, Gonzalez LF, Dumont AS, Rosenwasser R, et al. (2012) Safety and efficacy of endovascular treatment of basilar tip aneurysms by coiling with and without stent assistance: a review of 235 cases. *Neurosurgery* 71: 785-794.
56. Chalouhi, N, Drueding R, Starke M, Jabbour P, Dumont A, Gonzalez, L, Tjoumakaris, S. (2013). In-stent stenosis after stent-assisted coiling: incidence, predictors and clinical outcomes of 435 cases. *Neurosurgery*, 72(3), 390-396.
57. Chalouhi N, Jabbour P, Tjoumakaris S, Starke R, Dumont A, Liu H, Gonzalez F. (2013). Treatment of Large and Giant Intracranial Aneurysms: Cost Comparison of Flow Diversion and Traditional Embolization Strategies. *World Neurosurg.*
58. Chalouhi N, Tjoumakaris, S, Starke, R, Gonzalez L, Randazzo, C, Hasan, D, Jabbour P. (2013). Comparison of flow diversion and coiling in large unruptured intracranial saccular aneurysms. *Stroke*, 44(8), 2150-2154.

59. Chalouhi N, Tjoumakaris I, Gonzalez L, Hasan D, Pema J, Gould G, Jabbour P. (2013). Spontaneous delayed migration/shortening of the pipeline embolization device: report of 5 cases. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(12), 2326-2330.
60. Chalouhi N, Starke M, Yang S, Bovenzi D, Tjoumakaris S, Hasan, D, Jabbour P. (2014). Extending the indications of flow diversion to small, unruptured, saccular aneurysms of the anterior circulation. *Stroke*, 45(1), 54-58.
61. Chalouhi N, Tjoumakaris S, Phillips L, Starke R, Hasan, D, Wu, C, Jabbour P. (2014). A Single Pipeline Embolization Device is Sufficient for Treatment of Intracranial Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*.
62. Chalouhi N., S. Tjoumakaris, L.F. Gonzalez, A.S. Dumont, R.M. Starke, D. Hasan, C. Wu, S. Singhal, L.A. Moukarzel, & R. Rosenwasser, a. P. J. (2014). Coiling of Large and Giant Aneurysms: Complications and Long-Term Results of 334 Cases. *AJNR*, 35: 546-52.
63. Chalouhi, N., Chitale, R., Starke, R. M., Jabbour, P., Tjoumakaris, S., Dumont, A. S., Gonzalez, L. F. (2014). Treatment of recurrent intracranial aneurysms with the Pipeline Embolization Device. *J Neurointerv Surg*, 6(1), 19-23.
64. Chapot R. Experience with Silk stent in 25 aneurysms. Presented at World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology meeting. Montreal Canadá 2009.
65. Chien A, Sayre J, & Vinuela, F. (2013). Quantitative comparison of the dynamic flow waveform changes in 12 ruptured and 29 unruptured ICA-ophthalmic artery aneurysms. *Neuroradiology*, 55(3), 313-320.
66. Chiu, A. H., & Wenderoth, J. (2013). Cerebral hyperperfusion after flow diversion of large intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg*, 5(6), e48. doi:10.1136/neurintsurg-2012-010479.rep

67. Choi, I. S., & David, C. (2003). Giant intracranial aneurysms: development, clinical presentation and treatment. *European Journal of Radiology*, 46(3), 178-194.
68. Chong W, Zhang Y, Qian Y, Lai, L., Parker, G., & Mitchell, K. (2014). Computational hemodynamics analysis of intracranial aneurysms treated with flow diverters: correlation with clinical outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35(1), 136-142.
69. Chow M, Woo H, Masaryk T, Rasmussen P.(2004).A novel endovascular treatment of a wide-necked basilar apex aneurysm by using a Y-configuration, double-stent technique. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25:509-12.
70. Chow M, McDougall C, O'Kelly C, et al (2012). Delayed spontaneous rupture of a posterior inferior cerebellar artery aneurysm following treatment with flow diversion: a clinicopathologic study. *American Journal of Neuroradiology* , 33 , E46-E51
71. Cianfoni, A., Pravata, E., De Blasi, R., Tschuor, C. S., & Bonaldi, G. (2013). Clinical presentation of cerebral aneurysms. *Eur J Radiol*, 82(10), 1618-1622.
72. Cinar C, Oran I, Bozkaya H, & Ozgiray E. (2013). Endovascular treatment of ruptured blister-like aneurysms with special reference to the flow-diverting strategy. *Neuroradiology*, 55(4), 441-447.
73. Clajus C, Sychra, V, Strasilla C, & Klisch J. (2013). Stent-assisted coil embolization of intracranial aneurysms using the Solitaire AB Neurovascular Remodeling Device: initial and midterm follow-up results. *Neuroradiology*, 55(5), 629-638.
74. Clarencon F, Wyse G, Fanning N, Di Maria F, Gaston A, Chiras J, & Sourour N. (2013). Solitaire FR stent as an adjunctive tool for pipeline stent deployment in the treatment of giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 72(2 Suppl Operative), onsE241-4; discussion onsE244.

75. Cloft HJ, Joseph GJ & Dion JE (1999) Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke* 30:317-320.
76. Cloft HJ, Joseph GJ, Tong FC, Goldstein JH & Dion JE (2000) Use of three-dimensional Guglielmi detachable coils in the treatment of wide-necked cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 21: 1312-1314.
77. Cloft HJ & Kallmes DF (2002) Cerebral aneurysm perforations complicating therapy with Guglielmi detachable coils: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 23: 1706-1709.
78. Cloft HJ & Kallmes DF (2004) Aneurysm packing with Hydrocoil embolic system versus platinum coils: initial clinical experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 25: 60-62.
79. Cloft HJ. (2011). Flow diversion for cerebral aneurysms: A cautionary tale. *AJNR Am J Neuroradiol*. 32:26.
80. Cognard C, Weill A, Castaings, Rey A & Moret J (1998) Intracranial berry aneurysms: angiographic and clinical results after endovascular treatment. *Radiology* 206: 499-510.
81. Cohen JE, Rajz G, Itshayek E, et al. (2005). Endovascular management of traumatic and iatrogenic aneurysms of the peri-callosal artery. Report of two cases. *J Neurosurg* ,102(3):555-7.
82. Colby GP, Paul AR, Radvany, y cols. (2012). A single center comparison of coiling vs stent assisted coiling in 90 consecutive paraophthalmic region aneurysms *J Neurointerventional surg* 4(2), 116-120
83. Colby G , Lin L, Gomez, J, Paul, A, Huang, J, Tamargo, R, & Coon A. (2013). Immediate procedural outcomes in 35 consecutive pipeline embolization cases: a single-center, single-user experience. *J Neurointerv Surg*, 5(3), 237-246.

84. Connolly ES, Solomon RA. Management of unruptured aneurysms. In: Le Roux PD, Winn HR, Newell DW, eds. Management of cerebral aneurysms. Philadelphia: Saunders, 2004:271-85.
85. Consoli A., L. R., R. Mura, S. Nappini, F. Ricciardi, g. Peccholi, F. Ammannati, S. Mangiafico. (2012). Five to ten years follow up after coiling of 241 patients with acutely ruptured aneurysms. A single centre experience. *Interventional neuroradiology* 18, 5-13.
86. Conway JE, Hutchins GM, Tamargo RJ. (1999). Marfan syndrome is not associated with intracranial aneurysms. *Stroke* 30(8):1632-6.
87. Cooper A. A case of aneurysm on the carotid artery (1809). *Med Chir Trans*, 1:1-10
88. Cottier JP, Pasco A, Gallas S y cols. (2001). Utility of balloon-assisted Guglielmi detachable coiling in the treatment of 49 cerebral aneurysms: a retrospective, multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22:345-51
89. Cronqvist M, Pierot J, Boulin A, Cognard C, Castaings J & Moret J (1998) Local intraarterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during endovascular treatment of intracerebral aneurysm: a comparison of anatomic result and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 19:157-165.
90. Cronqvist M, Wirestam R, Ramgren B, Brandt L, Nilsson O, Säveland H, Holtås S & Larsson EM (2005) Diffusion and perfusion MRI in patients with ruptured and unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular coiling: complications, procedural results, MR findings and clinical outcome. *Neuroradiology* 47: 855-873.
91. Cruz J, Chow M, O'Kelly C, Marotta B, Spears J, Montanera W, Marotta T. (2012). Delayed ipsilateral parenchymal hemorrhage following flow diversion for the treatment of anterior circulation aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(4), 603-608.

92. Cushing HW. (1911). The control of bleeding in operations for brain tumors with the description of silver 'clips' for the occlusion of vessels inaccessible to the ligature. *Ann. Surg.*; 54: 1-19.
93. Dandy WE. (1938). Intracranial aneurysms of the internal carotid artery: cured by operation. *Ann Surg*, 107, 654-659.
94. Darsaut, T. E., Bing, F., Salazkin, I., Gevry, G., & Raymond, J. (2012). Flow diverters failing to occlude experimental bifurcation or curved sidewall aneurysms: an in vivo study in canines. *J Neurosurg*, 117(1), 37-44.
95. Darsaut, T. E., Bing, F., Makoyeva, A., Gevry, G., Salazkin, I., & Raymond, J. (2013). Flow diversion to treat aneurysms: the free segment of stent. *J Neurointerv Surg*, 5(5), 452-457.
96. Davies, J. M., & Lawton, M. T. (2014). Advances in open microsurgery for cerebral aneurysms. *Neurosurgery*, 74 Suppl 1, S7-16.
97. Dawkins AA, Evans AL, Wattam J, et al.(2007). Complications of cerebral angiography: a prospective analysis of 2924 consecutive procedures. *Neuroradiology*,49 (9):753-9
98. Day AL (1990) Aneurysms of the ophthalmic segment: a clinical and anatomic analysis. *J Neurosurg* 72: 677-691.
99. De Barros Faria M, Castro R, Lundquist J, Scrivano E, Ceratto R, Ferrario A, Lylyk P. (2011). The role of the pipeline embolization device for the treatment of dissecting intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(11), 2192-2195.
100. De Vries J, Boogaarts J, Van Norden A, Wakhloo A. (2013). New generation of Flow Diverter (surpass) for unruptured intracranial aneurysms: a prospective single-center study in 37 patients. *Stroke*, 44(6), 1567-1577.

101. Delgado Almandoz, J, Crandall B, Scholz J, Fease J, Anderson R, Kadkhodayan Y, Tubman, D, (2014). Last-recorded P2Y12 reaction units value is strongly associated with thromboembolic and hemorrhagic complications occurring up to 6 months after treatment in patients with cerebral aneurysms treated with the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35(1), 128-135.
102. Delgado Almandoz JE, Kadkhodayan Y, Crandall BM, et al.(2014). Variability in initial response to standard clopidogrel therapy, delayed conversion to clopidogrel hyper-response, and associated thromboembolic and hemorrhagic complications in patients undergoing endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg* Published Online First: 7 Jan 2014.
103. Derdeyn CP, Cross DT, 3rd, Moran CJ, et al. (2002). Postprocedure ischemic events after treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg*, 96(5):837-43.
104. Derdeyn, C, Fiorella, D, Lynn M, Turan, T, Lane, B, Janis, L, & Chimowitz, M. (2013). Intracranial stenting: SAMMPRIS. *Stroke*, 44(6 Suppl 1), S41-4.
105. Díaz O, Manjarez G, Orozco F, Almeida R. (2013). Treatment of 14 intracranial aneurysms with the FRED system. *Journal of neurointerventional surgery*, 0:1-4.
106. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al.(2004). Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 364(9431):331-337.
107. Doerfler A, Wanke I, Egelhof T, et al.(2001). Aneurysmal rupture during embolization with Guglielmi detachable coils: causes, management, and outcome. *American Journal of Neuroradiology*, 22(10):1825-32.
108. Dornbos, D, Pillai P, & Sauvageau E. (2013). Flow diverter assisted coil embolization of a very small ruptured ophthalmic artery aneurysm. *BMJ Case Rep*, 2013.

109. Dott, N. M. (1933). Intracranial aneurysms: cerebral arterio-radiography: surgical treatment. *Edinb.Med.J.* 40, 219-234
110. Drake CG, Friedman. A. H., Peerless. S. J. (1984). Failed aneurysm surgery. Reoperation 115 cases. *J Neurosurg*, 61, 848-856.
111. Drake CG., Peerless. S. J., Hernesniemi JA. (1996). Surgery of vertebrobasilar aneurysms: London Ontario, experience on 1,767 patients. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo.
112. Dumont T, Eller J, Mokin M, Sorkin G, & Levy E. (2014). Advances in endovascular approaches to cerebral aneurysms. *Neurosurgery*, 74 Suppl 1, S17-31.
113. D'Urso P, Lanzino G, Cloft H, & Kallmes D. (2011). Flow diversion for intracranial aneurysms: a review. *Stroke*, 42(8), 2363-2368.
114. Edelman ER (1998). Pathobiologic responses to stenting. *Am J Cardiol.*, 81(7A), 4E-6E.
115. Efficacy trial of intracranial aneurysm treatment using two different endovascular techniques (Marco Polo). Accessed March 2012 Clinical Trials
116. Ekblom K & Greitz T (1971). Syndrome of hydrocephalus caused by saccular aneurysms of the basilar artery. *Acta Neurochir (Wien)* 24: 71-77.
117. Ellegala D, & Day A. (2005). Ruptured cerebral aneurysms. *N Engl J Med*, 352(2), 121-124.
118. Ellamushi HE, Grieve JP, Jager HR, Kitchen ND.(2001). Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms. *J Neurosurg*;94(5):728-32.
119. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROS). 2000. *Stroke*, 31(8), 1843-1850.

120. Fanning NF, Willinsky RA, & ter Brugge KG. (2008). Wall enhancement, edema, and hydrocephalus after endovascular coil occlusion of intradural cerebral aneurysms. *J Neurosurg*, 108(6), 1074-1086.
121. Fargen KM, Velat GJ, Lawson MF, et al.(2012). Review of reported complications associated with the Pipeline Embolization Device. *World Neurosurg* (77), 403-4.
122. Fargen, K. M., & Hoh, B. L. (2014). Flow diversion technologies in evolution: a review of the first 4 generations of flow diversion devices. *World Neurosurg*, 81(3-4), 452-453.
123. Farzin B, Brosseau L, Jamali S, Salazkin I, Jack A, Darsaut T, Raymond J. (2014). Flow diverters: inter and intra-rater reliability of porosity and pore density measurements. *Neurintsurg* ,Published Online First: Accepted 11 July 2014.
124. Fernandez F, N'guyen P, van Ryn J, Ofosu FA, Hirsh J & Buchanan MR (1986) Hemorrhagic doses of heparin and other glycosaminoglycans induce a platelet defect. *Thromb Res* 43: 491- 495.
125. Ferns, S. P., Sprengers, M. E., van Rooij, W. J., Rinkel, G. J., van Rijn, J. C., Bipat, S., Majoie, C. B. (2009). Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke*, 40(8), e523-9.
126. Feuerberg I, L. C., Lindqvist M, Steiner L. (1987). Natural history of postoperative aneurysm rests. *Journal of Neurosurgery*, 66(1), 30-34.
127. Fiorella D, Albuquerque FC, Han P, McDougall CG.(2004). Preliminary experience using the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms. *Neurosurgery*,54:6-16.
128. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR & McDougall CG (2005) Usefulness of the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms: results at initial (3-6-months) follow-up. *Neurosurgery* 56: 1191-1203.

129. Fiorella D, Kelly M, Albuquerque F, Nelson P.(2009). Curative reconstruction of a giant midbasilar trunk aneurysms with the pipeline embolization device. *Neurosurgery*, 64 (2): 212-217, discussion 217.
130. Fiorella D., Hsu, D., Woo, H. H., Tarr, R. W., & Nelson, P. K. (2010). Very late thrombosis of a pipeline embolization device construct: case report. *Neurosurgery*, 67(3 Suppl Operative), onsE313-4; discussion onsE314.
131. Fiorella D, Albuquerque FC, Woo H, et al. (2010) Neuroform stent assisted aneurysm treatment: evolving treatment strategies, complications and results of long term follow-up. *J Neurointerv Surg*, 2:16
132. Fiorella D, Hsu D, Woo HH, Tarr RW, Nelson PK.(2010) Very late thrombosis of a pipeline embolization device construct: Case report. *Neurosurgery*. 67:E313–E314.
133. Fisher CM, Kistler JP & Davis JM (1980) Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomography. *Neurosurgery* 6: 1-9.
134. Fischer S, Vajda Z, Aguilar Perez M, Schmid E, Hopf N, Bänzner H, et al (2012). Pipeline embolization device (PED) for neurovascular reconstruction: initial experience in the treatment of 101 intracranial aneurysms and dissections. *Neuroradiology*, 54:369–382.
135. Flemming KD, David O. Wiebers, Robert D. Brown Jr, Michael J. Link, Hirofumi Nakatomi, John Huston III, Robyn McClelland, and Teresa J. H. Christianson, B.S. Prospective risk of hemorrhage in patients with vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysm (2004). *Journal of Neurosurgery*, 101(1), 82-87
136. Flow diversion in intracranial aneurysm treatment (FIAT). Accessed March 212. Clinical trials.

137. Forsting M & Wanke Ed. (2004): . Intracranial Vascular malformations and aneurysms. 2nd Ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 218. Cap 5.
138. Fox JL (1983) Intracranial aneurysms, vol. 1. Springer, Berlin Heidelberg New York.
139. Fox A, Viñuela F, Pelz D, Peerless S, Ferguson G, Drake C y cols. (1987). Use of detachable balloons for proximal artery occlusion in the treatment of unclippable cerebral aneurysms. *J Neurosurg*, 66 (1):40-46
140. Fridriksson S, S. H., Jakobsson KE, Edner G, Zygmunt S, Brandt L & Hillman J. (2002). Intraoperative complications in aneurysm surgery: a prospective national study. *J Neurosurg*, 96, 515-522.
141. Frösen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi, M Niemela, M., Hernesniemi J, & Jaaskelainen J. (2004). Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. *Stroke*, 35(10), 2287-2293.
142. Frösen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi M, Niemelä M, Hernesniemi J & Jääskeläinen J (2006) Growth factor receptor expression and remodeling of saccular cerebral artery aneurysm walls: implications for biological therapy preventing rupture. *Neurosurgery* 58: 534-541.
143. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T & Tanaka R (1996) Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 84: 35-42.
144. Gallo P, Fabiao Neto OM, Raupp SF, et al. (1993). Cerebral metastasis from choriocarcinoma and oncotic aneurysms. Case report. *Arq Neuropsiquiatr*, 51(2):275-80.

145. Gallas S, Pasco A, Cottier JP, Gabrillargues J, Drouineau J, Cognard C y cols.(2005). A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26:1723-1731.
146. Gallas S, Drouineau J, Gabrillargues J, Pasco A, Cognard C, Pierot L y cols.(2008). Feasibility, procedural morbidity and mortality, and long-term follow up of endovascular treatment of 321 unruptured aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29:63–68.
147. Gao, X., & Liang, G. (2012). Complications and Adverse Events Associated with Stent-Assisted Coiling of Wide-Neck Intracranial Aneurysms. In Y. Murai (Ed.), *Aneurysm. InTech*.
148. Gao X, Liang G, Li Z, Qu H, Wei X. (2010). Stent-assisted coil embolization of wide-necked intracranial aneurysms using a semi-deployment technique: angiographic and clinical outcomes in 31 consecutive patients. *Interv Neuroradiol*, 16:385-393
149. Goldenberg-Cohen N, Curry C, Miller NR, Tamargo RJ, Murphy KP. (2004). Long term visual and neurological prognosis in patients with treated and untreated cavernous sinus aneurysms. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*;75(6):863–7
150. Goldfarb, Norman M (2012). Adverse event terminology. *Journal of clinical research best practices*, 8(7), 1-17.
151. Gonzalez, A. M., Narata, A. P., Yilmaz, H., Bijlenga, P., Radovanovic, I., Schaller, K., Pereira, V. M. (2014). Blood blister-like aneurysms: single center experience and systematic literature review. *Eur J Radiol*, 83(1), 197-205.
152. Gonzalez N, Murayama Y, Nien YL, y cols. (2004) Treatment of unruptured aneurysms with GDCs: clinical experience with 247 aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*, 25(4):577–83.

153. Gralla J, Rennie AT, Corkill RA, et al (2008). Abciximab for thrombolysis during intracranial aneurysm coiling. *Neuroradiology* 50(12):1041–7.
154. Groschel, K., Schnaudigel, S., Ernemann, U., Wasser, K., & Kastrup, A. (2008). Size matters! Stent-length is associated with thromboembolic complications after carotid artery stenting. *Stroke*, 39(8), e131-2; author reply e133.
155. Gross Bradley, Frerichs Kai (2013). Stent usage in the treatment of intracranial aneurysms: past, present and future. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 84, 244-253
156. Gruber Thomas J, Ogilvy C, Hauck E, Levy E, Hopkins L, Siddiqui A.(2010). Endovascular Treatment of a Large Aneurysm Arising From a Basilar Trunk Fenestration Using the Waffle-Cone Technique. *Neurosurgery* 67 (Suppl 1), 140-144
157. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I & Macellari V (1991) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 75: 1-7.
158. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J & Duckwiler G (1991) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 75: 8-14.
- 159 Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Dion J, Lylyk P, Berenstein A, Strother C, Graves V, Halbach V, Nichols D, Hopkins N, Ferguson R & Sepetka I (1991) Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *J Neurosurg* 77: 515-524.
160. Guglielmi G (1992) Endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neuroimaging Clinics of North America* 2: 269-278
161. Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, Fraser KW, Smith TP, Teitelbaum GP, Wilson CB & Hieshima GB (1993). Endovascular treatment of vertebral artery dissections and pseudoaneurysms. *J Neurosurg* 79: 183-191.

162. Hampton, T., Walsh, D., Tolias, C., & Fiorella, D. (2011). Mural destabilization after aneurysm treatment with a flow-diverting device: a report of two cases. *J Neurointerv Surg*, 3(2), 167-171.
163. Harnek J, Z. E., Carlemalm E, Cwikiel W. (1999). Differences in endothelial injury after balloon angioplasty, insertion of balloon- expanded stents or release of self-expanding stents: an electron microscopic experimental study. *Cardiovasc Interv Radiol*, 22(1), 56-61.
164. Harrigan MR. (2009). *Handbook of cerebrovascular disease and neurointerventional technique* (Cap 5, Cap 13).
165. Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G, Viñuela F.(2000). Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. *J. Neurosurg.*; 93: 561–8
166. Heller, R. S., Dandamudi, V., Lanfranchi, M., & Malek, A. M. (2013). Effect of antiplatelet therapy on thromboembolism after flow diversion with the pipeline embolization device. *J Neurosurg*, 119(6), 1603-1610.
167. Heller, R. S., & Malek, A. M. (2011). Parent vessel size and curvature strongly influence risk of incomplete stent apposition in enterprise intracranial aneurysm stent coiling. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(9), 1714-1720.
168. Henkes H, Fischer S, Weber W, Miloslavski E, Felber S, Brew S, Kuehne D (2004) Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. *Neurosurgery* 54: 268-285.
169. Hernesniemi J, V. M., Niskanen M, Tapaninaho A, Kari A, Luukkonen M, Puranen M, Saari T & Rajpar M. (1993). One-year outcome in early aneurysm surgery: a 14-years experience. *Acta Neurochir (Wien)*, 122, 1-10.

170. Higashida RT, Halbach VV, Cahan LD, Hieshima GB, Konishi Y. (1989). Detachable balloon embolization therapy of posterior circulation intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 71 (4): 512-9
171. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Barnwell SL, Dormandy B y cols. (1990). Endovascular detachable balloon embolization therapy of cavernous carotid artery aneurysms: results in 87 cases. *J Neurosurg*, 72 (6):857-863.
172. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Barnwell SL & Hieshima GB (1991) Intracranial aneurysms: interventional neurovascular treatment with detachable balloons: results in 215 cases. *Radiology* 178: 663-670
173. Higashida RT, Smith W, Gress D, et al. (1997). Intravascular stent and endovascular coil review of the literature. *J Neurosurg*; 87:944-9.
174. Higashida R, Halbach V, Dowd C, Juravsky L, Meagher, S. (2005). Initial clinical experience with a new self -expanding nitinol stent for the treatment of intracranial cerebral aneurysms: The Cordis Enterprise stent. *AJNR*, 1751-1756.
175. Higashida RT, Lahue BJ, Torbey MT, Hopkins LN, Leip E, Hanley DF. (2007). Treatment of unruptured intracranial aneurysms: a nation wide assessment of effectiveness. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 28, 146-151.
176. Hijdra A, Vermeulen M, van Gijn J & van Crevel H (1987) Rerupture of intracranial aneurysms: a clinicoanatomic study. *J Neurosurg* 67: 29-33.
177. Hilal SK, Khandji AG, Chi TL. (1988). Synthetic fibre-coated platinum coated platinum coils successfully used for endovascular treatment of arteriovenous malformations, aneurysms and direct arteriovenous fistula. *Am. J. Neuroradiol*, 9: 1030.
178. Hilal SK, Khandji A, Solomon RW. (1989). Obliteration of intracranial aneurysms with pre-shaped highly thrombogenic coils. *Radiology*, 173: 250-7.

179. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Säveland H & Jakobsson KE (2002) Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurismal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 97: 771-778.
180. Hirsh J, et al. (2001) Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 103(24):2994–3018.
181. Holmes B, Harbaugh RE. Traumatic intracranial aneurysms: a contemporary review.(1993). *J Trauma*, 35(6):855–60.
182. Hong Y, Wang Y J, Deng Z, Wu, Q, & Zhang, JM. (2014). Stent-assisted coiling versus coiling in treatment of intracranial aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9(1), e82311.
183. Hong B, Patel NV, Gounis MJ, DeLeo MJ 3rd, Linfante I, Wojak JC, et al. (2009). Semi-jailing technique for coil embolization of complex, wide-necked intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 65:1131- 1138
184. Hope JK, B. J. V., Molyneux. (1999). Factors influencing succesful angiographic occlusion of aneurysms treated by coil embolization. *American Journal of Neuroradiology*, 20, 391-399.
185. Hopper AN, Jamison MH, & Lewis WG. (2007). Learning curves in surgical practice. *Postgrad Med J*, 83(986), 777-779.
186. Huang J, M. M. J., Gailloud P, Tamargo RJ. (2005). Intracranial aneurysms in the pediatric population: case series and literature review. *Surg. Neurol*, 63(5), 424-432.
187. Hunt WE & Hess RM (1968) Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 28: 14-20.

188. Hussain SI, Zaidat OO, Fitzsimmons BF (2012) The Penumbra system for mechanical thrombectomy in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology* 79(13 Suppl 1):S135–S141.
189. Iijima A, Piotin M, Mounayer C, Spelle L, Weill A, Moret J. (2005). Endovascular Treatment with Coils of 149 Middle Cerebral Artery Berry Aneurysms. *Radiology*,237(2):611-9.
190. Inagawa T, Takechi A, Yahara K, Saito J, Moritake K, Kobayashi, y cols. (2000). Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Inzumo city. Japan. Part1: Incidence and seasonal and diurnal variations. *J Neurosurg*, 93(6), 958-966.
191. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators-ISUIA (1998). Unruptured Intracranial Aneurysms- risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Eng J Med*, 10 ;339 (24), 1725-1733.
192. Ishibashi, T., Murayama, Y., Saguchi, T., Ebara, M., Arakawa, H., Irie, K Abe, T. (2013). Justification of unruptured intracranial aneurysm repair: a single-center experience. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(8), 1600-1605.
193. Iwamoto, H., Yutaka Kiyohara; Masatoshi Fujishima; Isao Kato; Keizo Nakayama; Katsuo Sueishi; Masazumi Tsuneyoshi. (1999). 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*, 30, 1390-1395
194. Izar, B., Rai, A., Raghuram, K., Rotruck, J., & Carpenter, J. (2011). Comparison of devices used for stent-assisted coiling of intracranial aneurysms. *PLoS One*, 6(9), e24875.
195. Jabbour, P. M., Chalouhi, N., & Rosenwasser, R. H. (2013). The pipeline embolization device: what have we learned? *World Neurosurg*, 80(6), 798-799.

196. Jabbour, P., & Chalouhi, N. (2014). The era of flow diverters in aneurysm treatment. *Neurosurgery*, 74(3), E341-2.
197. Jahshan, S., Abla, A. A., Natarajan, S. K., Drummond, P. S., Kan, P., Karmon, Y., Levy, E. I. (2013). Results of stent-assisted vs non-stent-assisted endovascular therapies in 489 cerebral aneurysms: single-center experience. *Neurosurgery*, 72(2), 232-239.
198. Jamous MA, Satoh K, Matsubara S, Satomi J, Nakajima N, Uno M & Nagahiro S (2004) Ischemic basilar artery dissecting aneurysm treated by stenting only-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 44,77-81.
199. Jellinger K (1979) Pathology and aetiology of intracranial aneurysms. In: Pia HW, Langmaid C & Zierski J (eds.) *Cerebral aneurysms: advances in diagnosis and therapy*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 5-19.
200. Johnston,S.C.(2000).Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke* 31, 111–117.
201. Johnston SC, Dudley RA, Berman MF, Gress DR. (2001). Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke*, 32(3), 597-605.
202. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR y cols.(2008). Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment study. *Stroke*,39:120–125.
203. Juvela S, Porras M & Poussa K (2000) Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 93: 379-387.

204. Kähärä VJ, Seppänen SK, Ryymin PS, Mattila P, Kuurne T & Laasonen EM (1999) MR angiography with three-dimensional time-of-flight and targeted maximum intensity reconstructions in the follow-up of intracranial aneurysms embolized with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 20: 1470-1475.
205. Kallmes DF, Ding YH, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ (2007). A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *Stroke*. 38:2346–2352.
206. Kallmes, D. F., Ding YH, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ. (2009). A second-generation, endoluminal, flow disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30, 1153-1158.
207. Kamran, M., Yarnold, J., Grunwald, I. Q., & Byrne, J. V. (2011). Assessment of angiographic outcomes after flow diversion treatment of intracranial aneurysms: a new grading schema. *Neuroradiology*, 53(7), 501-508.
208. Kadirvel R, Ding Y, Dai D, Rezek I, Lewis D, Kallmes D. (2014). Cellular Mechanisms of Aneurysm Occlusion after Treatment with a Flow Diverter. *Radiology*, 270 (2) :394-399
209. Kassell NF & Torner JC (1983) Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 13: 479-481
210. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr. & Adams HP (1990) The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 73: 18-36.
211. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr. & Adams HP (1990). The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 73: 37-47.

212. Karnofsky DA & Burchenal JH (1949). The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In MacLeod CM (ed) Evaluation of chemotherapeutic agents. Columbia University Press, New York, 191-205.
213. Kerl HU, Boll H, Fiebig T, Figueiredo G, Forster A, Nolte IS, Brockmann, MA. (2014). Implantation of pipeline flow-diverting stents reduces aneurysm inflow without relevantly affecting static intra-aneurysmal pressure. *Neurosurgery*, 74(3), 321-34; discussion 334.
214. Khanna RK, M. G. M., Qureshi N. (1996). Predicting outcome following surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a proposed grading system. *J Neurosurg*, 84(1), 49-54.
215. Kim, L. J., Tariq, F., Levitt, M., Barber, J., Ghodke, B., Hallam, D. K., & Sekhar, L. N. (2014). Multimodality treatment of complex unruptured cavernous and paraclinoid aneurysms. *Neurosurgery*, 74(1), 51-61; discussion 61; quiz 61.
216. Kim YH, Xu X, Lee JS. (2010). The effect of stent porosity and strut shape on saccular aneurysm and its numerical analysis with lattice Boltzmann method. *Ann Biomed Eng*. 38:2274–2292
217. Kim M, Taulbee DB, Tremmel M, Meng H. (2008). Comparison of two stents in modifying cerebral aneurysm hemodynamics. *Ann Biomed Eng*. 36: 726–741
218. Kim M, Levy EI, Meng H, Hopkins LN. (2007) Quantification of hemodynamic changes induced by virtual placement of multiple stents across a wide-necked basilar trunk aneurysm. *Neurosurgery* 61(6), 1305-13.
219. Kissel JT, Burde RM, Klingele TG & Zeiger HE (1983) Pupil sparing oculomotor palsies with internal carotid-posterior communicating artery aneurysms. *Ann Neurol* 13: 149-154.

220. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw CJ, Shukla R, Gebel J, Fontaine R & Broderick J (2002) Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke* 33: 1321-1326.
221. Kivisaari RP, P. M., Öhman J, Siironen J, Ishii K & Hernesniemi J. (2004). Routine cerebral angiography after surgery for saccular aneurysms: is it worth it? *Neurosurgery*, 55, 1015-1024.
222. Komiyama M, Tamura K, Nagata Y, Fu Y, Yagura H & Yasui T (1993) Aneurysmal rupture during angiography. *Neurosurgery* 33: 798-803
223. Kono, K., & Terada, T. (2013). Hemodynamics of 8 different configurations of stenting for bifurcation aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(10), 1980-1986.
224. Krings T, Lasjaunias PL, Geibprasert S, et al. (2008) The aneurysmal wall. The key to a subclassification of intracranial arterial aneurysm vasculopathies? *Journal of Interventional Neuroradiology* 2008;14 (Suppl 1):39-47
225. Krings T, Geibprasert S, terBrugge KG. (2010). Pathomechanisms and treatment of pediatric aneurysms. *Childs Nerv Syst*, 26:1309-18.
226. Krings T, Mandell DM, Kiehl TR, et al. (2011). Intracranial aneurysms: from vessel wall pathology to therapeutic approach. *Nature Reviews Neurology*, 7:547-59
227. Krischek O, Miloslavski E, Fischer S, Shrivastava S, Henkes H. (2011). A comparison of functional and physical properties of self-expanding intracranial stents [Neuroform3, Wingspan, Solitaire, Leo(+), Enterprise]. *Minim Invasive Neurosurg* 54:21-28
228. Kuether TA, Nesbit GM & Barnwell SL (1998) Clinical and angiographic outcomes, with treatment data, for patients with cerebral aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: a single center experience. *Neurosurgery* 43: 1016-1025.

229. Kulcsar, Z., Ernemann, U., Wetzel, S. G., Bock, A., Goericke, S., Panagiotopoulos, V., Wanke, I. (2010). High-profile flow diverter (silk) implantation in the basilar artery: efficacy in the treatment of aneurysms and the role of the perforators. *Stroke*, 41(8), 1690-1696.
230. Kulcsar Z, Houdart E, Bonafe A, Parker G, Millar J, Goddard AJP (2011). Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow diversion treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 32, 20-25.
231. Kulcsár, Z. I. S. (2012). The ESMINT Retrospective Analysis of Delayed Aneurysm Ruptures after flow diversion (RADAR) study. *EJMINT*, 1-10.
232. Kumar, A., Brown, R., Dhar, R., Sampson, T., Derdeyn, C. P., Moran, C. J., & Diring, M. N. (2013). Early vs. delayed cerebral infarction after aneurysm repair after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 73(4), 617-23; discussion 623.
233. Kurre W, Marta Aguilar-Pérez, Elisabeth Schmid, Wolfgang Sperber, Hansjörg Bänzner, Hans Henkes (2014). Clinical experience with the pREset stent retriever for the treatment of acute ischemic stroke: a review of 271 consecutive cases. *Neuroradiology*, 56:397-403.
234. Lall R, Crobeddu E, Lanzino G, Cloft H, Kallmes D (2014). Acute branch occlusion after Pipeline embolization of intracranial aneurysms. *Journal of Clinical Neuroscience* 21, 668-672.
235. Lanzino G, Wakhloo AL, Fessler RD, et al. (1999). Efficacy and current limitations of intravascular stents for intracranial internal carotid, vertebral and basilar artery aneurysms. *J Neurosurg*; 91; 538-46.
236. Lanzino G, Kanaan Y, Perrini P, Dayoub H, Fraser K. (2005). Emerging concepts in the treatment of intracranial aneurysms: Stents, coated coils, and liquid embolic agents. *Neurosurgery*, 57:449-459.

237. Lanzino G. (2009) .Comment on “curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: The Buenos Aires experience.” *Neurosurgery*, 64:643
238. Lasjaunias P, Rodesch G, TerBrugge K & Taylor W (1994). Arterial and venous angioarchitecture of cerebral AVM in adults. *Riv Neuroradiol* 7(suppl.4): 35-39.
239. Lasjaunias P, Wuppalapati S, Alvarez H, Rodesch G & Ozanne A (2005). Intracranial aneurysms in children aged under 15 years: review of 59 consecutive children with 75 aneurysms. *Childs Nerv Syst* 21: 437-450.
240. Lawson MF, Newman WC, Chi YY, Mocco JD, Hoh BL.2011. Stent-associated flow remodeling causes further occlusion of incompletely coiled aneurysms. *Neurosurgery* 69(3), 598-604
241. Layton KF, Cloft HJ, Gray LA, Lewis DA, Kallmes DF. (2007). Balloon-assisted coiling of intracranial aneurysms: evaluation of local thrombus formation and symptomatic thromboembolic complications. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28: 1172-5.
242. Lee KC, Joo JY, Lee KS & Shin YS (1999) Recanalization of completely thrombosed giant aneurysm: case report. *Surg Neurol* 51: 94-98.
243. Lee SJ, Cho YD, Kang HS, Kim JE, Han MH. (2013). Coil embolization using the self-expandable closed-cell stent for intracranial saccular aneurysm: a single-center experience of 289 consecutive aneurysms. *Clin Radiol*. 68:256–263.
244. Lee Michael, Watkinson A. (2014). *Interventional Neuroradiology. Techniques in IR series*. Springer-Verlag London 2014, Cap: Flow diverting stents in the treatment of intracranial aneurysms. *Fiorella y cols*, pg 67-84.
245. Lefkowitz MA, Gobin YP, Akiba Yy cols. (1999). Balloon-assisted Guglielmi detachable coiling of wide necked aneurysms. II. Clinical results. *Neurosurgery*, 45:531–37

246. Leonardi, M, Cirillo L., Toni F., Dall'olio M., Princiotta C., Stafa A., Simonetti, L., Agati R. (2011) Treatment of intracranial aneurysms using flow diverter Silk stents (BALT): A single centre experience. *Interventional Neuroradiology* 17:306-315.
247. Le Roux PD., E. J. P., Eskridge JM., Cohen W., Winn JR. (1998). Risks and benefits of diagnostic angiography after aneurysm surgery: a retrospective analysis of 597 studies. *Neurosurgery*, 42(6), 1248-1254.
248. Leung, G. K., Tsang, A. C., & Lui, W. M. (2012). Pipeline embolization device for intracranial aneurysm: a systematic review. *Clin Neuroradiol*, 22(4), 295-303.
249. Levitt, M. R., Ghodke, B. V., Hallam, D. K., Sekhar, L. N., & Kim, L. J. (2013). Incidence of microemboli and correlation with platelet inhibition in aneurysmal flow diversion. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(12), 2321-2325.
250. Levitt, M. R., McGah, P. M., Aliseda, A., Mourad, P. D., Nerva, J. D., Vaidya, S. S., Kim, L. J. (2014). Cerebral aneurysms treated with flow-diverting stents: computational models with intravascular blood flow measurements. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35(1), 143-148.
251. Li MH, Gao BL, Fang C, et al. (2006). Angiographic Follow-Up of Cerebral Aneurysms Treated with Guglielmi Detachable Coils: An Analysis of 162 Cases with 173 Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27(5):1107-12.
252. Li MH, LiYD, Fang C y cols. Endovascular treatment of giant or very large intracranial aneurysms with different modalities: an analysis of 20 cases (2007). *Neuroradiology*, 49(10), 819-828.
253. Lieber, B. B., Stancampiana AP, Wakhloo AK. (1997). Alteration of hemodynamics in aneurysm models by stenting: influence of stent porosity. *Ann Biomed Eng*, 25, 460-469.

254. Lieber BB, Livescu V, Hopkins LN, Wakhloo AK (2002). Particle image velocimetry assessment of stent design influence on intra-aneurysmal flow. *Ann Biomed Eng*, 30:768–777
255. Lima, I., & Bonafé, A. (2012). Stent-Assisted Techniques for Intracranial Aneurysms. In Y. Murai (Ed.), *Aneurysm*. InTech.
256. Linskey ME, Sekhar LN & Hirsch Jr W (1990) Aneurysms of the intracavernous carotid artery: clinical presentation, radiographic features and pathogenesis. *Neurosurgery* 26: 71-79.
257. Liou TM, Li YC. (2008) Effects of stent porosity on hemodynamics in a sidewall aneurysm model. *JBiomech* 41(6), 1174-83.
258. Liu W., Kung D, Policeni B, Rossen J, Jabbour P, Hasan D.(2012). Stent-Assisted Coil Embolization of Complex Wide-Necked Bifurcation Cerebral Aneurysms Using the “Waffle Cone” Technique A Review of Ten Consecutive Cases. *Interventional Neuroradiology* 18: 20-28.
259. Lu J, Jia-chun Liu, Li-jun Wang, Peng Qi, Da-ming Wang (2011) Tiny intracranial aneurysms: Endovascular treatment by coil embolisation or sole stent deployment. *European Journal of Radiology* 81, 1276– 1281
260. Lopes DK, Johnson AK, Kellogg RG., Heiferman DM., & Keigher KM. (2014). Long-term radiographic results of stent-assisted embolization of cerebral aneurysms. *Neurosurgery*, 74(3), 286-291.
261. Lozen, A., Manjila, S., Rhiew, R., & Fessler, R. (2009). Y-stent-assisted coil embolization for the management of unruptured cerebral aneurysms: report of six cases. *Acta Neurochir (Wien)*, 151(12), 1663-1672.

262. Lozier AP, Connolly ES, Jr., Lavine SD, Solomon RA. (2002). Guglielmi detachable coil embolization of posterior circulation aneurysms: a systematic review of the literature. *Stroke*, 33(10):2509–18.
263. Lubicz B, Leclerc X, Gauvrit JY, Lejeune JP, Pruvo JP. (2004). HyperForm remodeling-balloon for endovascular treatment of wide-neck intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.*,25:1381-3.
264. Lubicz B, Piotin M, Mounayer C, Spelle L & Moret J (2005) Selective endovascular treatment of intracranial aneurysms with a liquid embolic: a single-center experience in 39 patients with 41 aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 885-893.
265. Lubicz, B., Collignon, L., Raphaeli, G., Pruvo, J. P., Bruneau, M., De Witte, O., & Leclerc, X. (2010). Flow-diverter stent for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a prospective study in 29 patients with 34 aneurysms. *Stroke*, 41(10), 2247-2253.
266. Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, De Witte O: (2011) Pipeline flow-diverter stent for endovascular treatment of intracranial aneurysms: preliminary experience in 20 patients with 27 aneurysms. *World Neurosurg* 76:114-119
267. Lylyk, P., Miranda, C., Ceratto, R., Ferrario, A., Scrivano, E., Luna, H. R., Fiorella, D. (2009). Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery*, 64(4), 632-42; discussion 642-3; quiz N6.
268. Lylyk P, Ferrario A, Pasbon B, Miranda C & Doroszuk G (2005) Buenos Aires experience with the Neuroform self-expanding stent for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 102: 235-241.
269. Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R et al.(2002). Endovascular reconstruction of intracranial arteries by stent placement and combined techniques. *J Neurosurg*; 97: 1306-13.

270. Lylyk, P., Cohen, J., Ceratto, R., Ferrario, A., Miranda, C. (2002). Angioplasty and stent placement in intracranial atherosclerotic stenoses and dissections. *AJNR*, 430-436.
271. Lylyk P, Ceratto R, Hurvitz D & Basso A (1998) Treatment of a vertebral dissecting aneurysm with stents and coils: technical case report. *Neurosurgery* 42: 385-388
272. Macdonald RL, W. M. C., Kestle JR. (1993). Role of angiography following aneurysm surgery. *J Neurosurg*, 79(6), 826-832
273. Machi, P., Lobotesis, K., Vendrell, J. F., Riquelme, C., Eker, O., Costalat, V., & Bonafé, A. (2013). Endovascular therapeutic strategies in ruptured intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*, 82(10), 1646-1652.
274. Maimon, S., Gonen, L., Nossek, E., Strauss, I., Levite, R., & Ram, Z. (2012). Treatment of intra-cranial aneurysms with the SILK flow diverter: 2 years' experience with 28 patients at a single center. *Acta Neurochir (Wien)*, 154(6), 979-987.
275. Mahoney FI & Barthel DW (1965) Functional evaluation: the Barthel Index. *MD State Med J* 14: 61-65
276. Maldonado I, Bonafé. A. (2012). Stent-assisted techniques for intracranial aneurysms. In Y. M. INTECH (Ed.), *Aneurysm. Cap14* (pp. 291-312).
277. Malisch TW, Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Martin N & Frazee JG (1997) Intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coil: midterm clinical results in a consecutive series of 100 patients. *J Neurosurg* 87: 176-183.
278. Mallik, A. S., Nuss, K., Kronen, P. W., Klein, K., Karol, A., von Rechenberg, B, Kulcsar, Z. (2014). A new-generation, low-permeability flow diverting device for treatment of saccular aneurysms. *Eur Radiol*, 24(1), 12-18.

279. Martin AR, Cruz P, Matouk CC, Md JS, Marotta TR. (2012) The Pipeline flow-diverting stent for exclusion of ruptured intracranial aneurysms with difficult morphologies. *Neurosurgery* 70:21-28
280. Martínez Cuetos P., Alcazar P. y Barrena C. Guía de práctica clínica para el tratamiento de aneurismas por vía endovascular tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales GENI.
281. Masaryk, T, Rasmussen P, Woo H, Fiorella D. (2008). Endovascular techniques in the management of cerebrovascular disease (Cap 7). Ed Informa Healthcare UK.
282. Mascitelli J, Oermann E, De Leacy R, Moyle H, Patel A. (2014). Angiographic outcome of intracranial aneurysms with neck remnant following coil embolization. *Journal of neurointerventional surgery*, 1-6.
283. Matas R.(1893). Traumatism and traumatic aneurysms of the vertebral artery and their surgical treatment with the report of a cured case. *Ann Surg*, 18:477-521
284. Matouk C, Kaderali Z, Brugge KG, & Willinsky RA. (2012). Long-term clinical and imaging follow-up of complex intracranial aneurysms treated by endovascular parent vessel occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(10), 1991-1997.
285. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP, Jr. & Feinberg W (1994) Guidelines for the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 25: 2315-2328
286. Meilán Martínez A,E. Murias Quintana, A. Gil García, P. Vega Valdés y A. Saiz Ayala (2013). Técnicas asistidas para el tratamiento endovascular de aneurismas cerebrales complejos o atípicos. *Radiología* 55 (2), 118-129.

287. Menendez JY, Harrigan MR.(2010). X-configuration stent-assisted coiling. *World Neurosurg* 74:143-144
288. Meng H, Wang Z, Kim M, Ecker RD, Hopkins LN. (2006) Saccular aneurysms on straight and curved vessels are subject to different hemodynamics: Implications of intravascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol.* 27: 1861–1865
289. Meng H, Metaxa E, Gao L, et al. (2011). Progressive aneurysm development following hemodynamic insult. *J Neurosurg* ,114:1095–103
290. McAuliffe, W., & Wenderoth, J. D. (2012). Immediate and midterm results following treatment of recently ruptured intracranial aneurysms with the Pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(3), 487-493.
291. McCormack RF, Hutson A. (2010). Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Academic Emergency Medicine*;17 (4):444–51.
292. McDonald JS, McDonald R J, Fan, J, Kallmes, DF, Lanzino G & Cloft HJ. (2013). Comparative effectiveness of unruptured cerebral aneurysm therapies: propensity score analysis of clipping versus coiling. *Stroke*, 44(4), 988-994.
293. McDougall CG, Halbach VV, Dowd CF, Higashida RT, Larsen DW, Hieshima GB. (1998). Causes and management of aneurysmal hemorrhage occurring during embolization with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg*, 89(1): 87–92.
294. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, & Albuquerque F (2012). The Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT). *J Neurosurg*, 116(1), 135-144.
295. Mendes Pereira, V, Gonzalez, A, & Ouared, R. (2013). Biology and hemodynamics of aneurysmal vasculopathies. *Eur J Radiol*, 82(10), 1606-1617.

296. Mendes Pereira, V., Bijlenga, P Marcos, A, & Schaller, K. L., KO. (2013). Diagnostic approach to cerebral aneurysms. *Eur J Radiol*, 82(10), 1623-1632.
297. Mendes Pereira V, Bonnefous O, Ouared R, Brina O, Stawiaski J, Aerts H, Lovblad KO. (2013). A DSA-based method using contrast-motion estimation for the assessment of the intra-aneurysmal flow changes induced by flow-diverter stents. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(4), 808-815.
298. Mendes Pereira V, Olivier Brina, Philippe Bijlenga, Pierre Bouillot, Ana Paula Narata, Karl Schaller, Karl-Olof Lovblad & Rafik Ouared P. (2014). Wall Shear Stress Distribution of Small Aneurysms Prone to Rupture. A Case-Control Study. *Stroke*, 261-264.
299. Mericle RA, Lanzino G, Wakhloo AK, Guterman LR & Hopkins LN (1998) Stenting and secondary coiling of intracranial internal carotid artery aneurysm: technical case report. *Neurosurgery* 43: 1229-1234.
300. Möhlenbruch M, Herweh C, Behrens L, Jestaedt L, Amiri H, Ringleb P, Bendszus M, Pham M. (2014). The LVIS Jr. microstent to assist coil embolization of wide-neck intracranial aneurysms: clinical study to assess safety and efficacy. *Neuroradiology*, 56:389-395
301. Molyneux A., K. R. S. C., Stratton I y cols. (2002). International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *the lancet*, 360(9342), 1267-1974
302. Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I, Gál G. (2004). Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. *Am. J. Neuroradiol.* 25: 39-51.

303. Molyneux A., K. R. S. C., Yu LM. y cols. (2005). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependence, seizures, rebleeding, subgroups and aneurysm occlusion. *Lancet*, 366(9488), 809-817.
304. Molyneux A., K. R. S. C., Birks J. y cols. (2009). Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*, 8(5), 427-433
305. Monis E. L Encephalographie arterielle, son importance dans la localisation des tumeurs cerebrales. *Rev Neurol*.1927; 2,72-90
306. Mounayer C, Piotin M, Baldi S, Spelle L & Moret J (2003) Intraarterial administration of abciximab for thromboembolic events occurring during aneurysm coil placement. *AJNR Am J Neuroradiol* 24: 2039-2043.
307. Moret J (1991) Endovascular treatment of berry aneurysms by endosaccular occlusion. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 53: 48-49.
308. Moret J, Pierot L, Boulin A & Castaings L (1994) "Remodeling" of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms (presented at the 20th congress of the European Society of Neuroradiology) (abstract). *Neuroradiology* 36(suppl 1): 83 A.
309. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. (1997). The "remodeling technique" in the treatment of wide neck intracranial aneurysm. Angiographic results and clinical follow-up in 56 cases. *Interv. Neuroradiol*,30: 21-35.
310. Morita A, Kirino T, Hashi K, et al. (2012). The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*, 366:2474-82

311. Munyer TP, Margulis AR. (1981). Pseudoxanthoma elasticum with internal carotid artery aneurysms. *AJR AM J Roentgenol*, 136(5): 1023-1024.
312. Murayama Y, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP & Guglielmi G (1999) Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* 90: 207-214.
313. Murayama Y, Tateshima S, Gonzalez NR & Vinuela F (2003) Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing intracranial aneurysms: long-term experimental study. *Stroke* 34: 2031-2037.
314. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, et al. (2003). Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg*, 98(5):959-66.
315. Murthy S, Shah S, Shastri A, Venkatasubba C, Bershada E, Suarez J. (2014). The SILK flow diverter in the treatment of intracranial aneurysms. Review. *Journal of Clinical Neuroscience* 21, 203–206
316. Murthy S, Shah S, Shastri A, Venkatasubba C, Bershada E, Suarez J. (2014). Treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. Review. *Journal of Clinical Neuroscience* 21,6–11.
317. Mustafa W, Kadziolka K, Anxionnat R, Pierot L.(2010). Direct carotidcavernous fistula following intracavernous carotid aneurysm treatment with a flow-diverter stent: a case report. *Intervent Neuroradiol* 16, 447—50.
318. Mut, F., Ruijters, D., Babic, D., Bleise, C., Lylyk, P., & Cebral, J. R. (2014). Effects of changing physiologic conditions on the in vivo quantification of hemodynamic variables in cerebral aneurysms treated with flow diverting devices. *Int j numer method biomed eng*, 30(1), 135-142.

319. Nagai S, Kurata A, Tanaka R, Irikura K, Miyasaka Y & Fujii K (1997) Investigations of the dose of heparin and whole blood coagulation time during endovascular surgery. *Intervent Neuroradiol* 3 (Suppl 2): 215-217.
320. Naggara O, White P, Guilbert F, Roy D.(2010). Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. *Radiology*, 256 (3):887-97
321. Narata AP, Yilmaz H, Schaller K, Lovblad KO, Pereira VM: (2012). Flow diverter stent for ruptured intracranial dissecting aneurysm of vertebral artery. *Neurosurgery* 70:982-989
322. Nelson P, Sahlein D, Shapiro M y cols. (2006). Recent steps toward a reconstructive endovascular solution for the orphaned, complex-neck aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 59 (5 suppl 3): S77-92.
323. Nelson, P. K., Lylyk, P., Szikora, I., Wetzel, S. G., Wanke, I., & Fiorella, D. (2011). The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(1), 34-40.
324. Nishido, H., Piotin, M., Bartolini, B., Pistocchi, S., Redjem, H., & Blanc, R. (2014). Analysis of complications and recurrences of aneurysm coiling with special emphasis on the stent-assisted technique. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35(2), 339-344.
325. Nishioka H. (1966). Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: section VII.I. Evaluation of the conservative management of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 25(5):574-92.
326. Nishioka H , Torner JC , Graf CJ et al. (1984).Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: a long-term prognostic study. III. Subarachnoid hemorrhage of undetermined etiology. *Arch Neurol* ; 41: 1147 – 51.

327. Norrgård Ö, Angquist KA, Fodstad H, Forsell A & Lindberg M (1987) Intracranial aneurysms and heredity. *Neurosurgery* 20: 236-239
328. North KN, Whiteman DA, Pepin MG, Byers PH. (1995). Cerebrovascular complications in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Ann Neurol*, 38(6), 960-964.
329. Ogilvy CS., C. B. S. (2003). Stratification of outcome for surgically treated unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 52(1), 82-87.
330. Okahara M, Kiyosue H, Yamashita M, Nagatomi H, Hata H, Saginoya T, Sagara Y & Mori H (2002) Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for cerebral aneurysms in correlation with 3D-digital subtraction images. A study of 133 aneurysms. *Stroke* 33: 1803-1808.
331. O'Kelly J., Krings, T., Fiorella, D., & Marotta, T. R. (2010). A Novel Grading Scale for the Angiographic Assessment of Intracranial Aneurysms Treated Using Flow Diverting Stents. *Interventional Neuroradiology* 16: 133-137.
332. O'Kelly J., Krings, T., Fiorella, D., & Marotta, T. R. (2013). Observer variability of an angiographic grading scale used for the assessment of intracranial aneurysms treated with flow-diverting stents. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(8), 1589-1592.
333. O'Kelly, C. J., Spears, J., Chow, M., Wong, J., Boulton, M., Weill, A., Marotta, T. R. (2013). Canadian experience with the pipeline embolization device for repair of unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(2), 381-387.
334. Orru, E., Roccatagliata, L., Cester, G., Causin, F., & Castellan, L. (2013). Complications of endovascular treatment of cerebral aneurysms. *Eur J Radiol*, 82 (10), 1653-1658.
335. Pardo Pumar MI. (2012). Tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales mediante la utilización de coils largables. Tesis doctoral. Universidad de Santiago de Compostela.

336. Palacio S, Hart RG, Pearce LA, Benavente OR. (2012). Effect of addition of clopidogrel to aspirin on mortality: Systematic review of randomized trials. *Stroke*. 43(8): 2157-2162.
337. Park M., Albuquerque F., Nanaszko M., Sanborn M., Moon K., Abla A., McDougall C. (2014). Critical assessment of complications associated with use of the Pipeline embolization device. *Neurointervent Surg*, 0:1-8.
338. Park HK, Horowitz M, Jungreis C, y cols. (2005). Periprocedural morbidity and mortality associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Am. Journal of Neuroradiology*, 26(3):506-14.
339. Pelz DM, Lownie SP & Fox AJ (1998) Thromboembolic events associated with the treatment of cerebral aneurysms with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 1541-1547.
340. Piano, M., Valvassori, L., Quilici, L., Pero, G., & Boccardi, E. (2013). Midterm and long-term follow-up of cerebral aneurysms treated with flow diverter devices: a single-center experience. *J Neurosurg*, 118(2), 408-416.
341. Pierot L, Spelle L, Vitry F, ATENA Investigators. (2008). Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke*. 39:2497-2504.
342. Pierot L, Spelle L, Leclerc X, Cognard C, Bonafé A, Moret J. (2009). Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: comparison of safety of remodeling technique and standard treatment with coils. *Radiology*, 251 (3): 846- 55.
343. Pierot, L. (2011). Flow diverter stents in the treatment of intracranial aneurysms: Where are we? *Journal of neuroradiology*, 38, 40-46.

344. Pierot, L., Cognard, C., Anxionnat, R., & Ricolfi, F. (2012). Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms: factors affecting midterm quality anatomic results: analysis in a prospective, multicenter series of patients (CLARITY). *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(8), 1475-1480.
345. Pierot L, Cognard C, Spelle L, Moret J.(2012). Safety and Efficacy of Balloon Remodeling Technique during Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: Critical Review of the Literature. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33:12-15.
346. Pierot, L., Rajpal, G., Kadziolka, K., & Barbe, C. (2012). The place for remodeling technique and stenting in the endovascular management of intracranial aneurysms: a single-center analysis from 2008 to 2010. *Neuroradiology*, 54(9), 973-979.
347. Pierot L, P. C., Boulin A, Gauvrit JY. (2012d). Follow-up of coiled intracranial aneurysms: comparison of 3D time-of-flight and contrast-enhanced magnetic resonance angiography at 3T in a large, prospective series. *European radiology*, 22(10), 2255-2263. Y, Y. (2003). Publication bias in neurosurgery: lessons from series of unruptured aneurysms. *Acta Neurochirurgica*, 145(1), 45-48
348. Pierot, L., & Cognard, C. (2013). Does stent-assisted coiling still have a place in the management of intracranial aneurysms? *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(10), 1993-1995.
349. Pierot, L., & Wakhloo, A. K. (2013). Endovascular treatment of intracranial aneurysms: current status. *Stroke*, 44(7), 2046-2054.
350. Piotin M, Spelle L, Mounayer C, Salles-Rezende M y cols. (2007). Intracranial aneurysms: Treatment with Bare platinum coils- Aneurism packing, complex coils and angiographic recurrence. *Radiology*, 243 (2) :500-508
351. Piotin M, Blanc R, Spelle L et al (2010). Stent- assisted coiling of intracranial aneurysms:clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms. *Stroke* 41(1), 110-115.

352. Pistocchi, S., Blanc, R., Bartolini, B., & Piotin, M. (2012). Flow diverters at and beyond the level of the circle of willis for the treatment of intracranial aneurysms. *Stroke*, 43(4), 1032-1038.
353. Polevaya NV, Kalani YS, Steinberg GK, Tse VC.(2006). The transition from Hunterian ligation to intracranial aneurysm clips: a historical perspective. *Neurosurg. Focus*; 20 (6): E3.
354. Poncyłjusz W, Sagan L, Safranow K, Rac M (2013). Initial experience with implantation of novel dual layer flow-diverter device FRED. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 8:258-264
355. Pouratian N, Oskouiian RJ, Jr., Jensen ME, Kassell NF, Dumont AS. (2006). Endovascular management of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,77(5):572-8.
356. Pozatti E, Andreoli A, Limoni P & Casmiro M (1994) Dissecting aneurysms of the vertebrobasilar system: study of 16 cases. *Surg Neurol* 41: 119-124.
357. Puffer RC, Kallmes DF, Cloft HJ, Lanzino G. (2012). Patency of the ophthalmic artery after flow diversion treatment of paraclinoid aneurysms. *J Neurosur* 116(4), 892-896.
358. Puffer, R. C., Piano, M., Lanzino, G., Valvassori, L., Kallmes, D. F., Quilici, L., Boccardi, E. (2014). Treatment of cavernous sinus aneurysms with flow diversion: results in 44 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35(5), 948-951.
359. Pumar JM, Blanco M, Vazquez F, Castineira JA, Guimaraens L & Garcia-Allut A (2005) Preliminary experience with Leo self-expanding stent for the treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 2573-2577.
360. Pumar JM., JA. Castiñeira, F.Vazquez, M. Blanco, P. Lylyk. (2006). Exclusion of a Cavernous Aneurysm by Leo Stent. *Interventional Neuroradiology*, 57-60.

361. Pumar JM, Garcia-Dorrego R, Nieto A, Vazquez-Herrero F, Blanco-Ulla M, & Vazquez-Martin A. (2010). Vascular reconstruction of a fusiform basilar aneurysm with the Silk embolization system. *J Neurointerv Surg*, 2(3), 242-244.
362. Pumar JM., Arias-Rivas S, Rodriguez-Yanez, M Blanco, Ageitos M, Vazquez-Herrero F, Masso A. (2013). Using Leo Plus stent as flow diverter and endoluminal remodeling in endovascular treatment of intracranial fusiform aneurysms. *J Neurointerv Surg*, 5 Suppl 3, iii22-7.
363. Qureshi AI, Mohammad Y, Yahia AM, et al.(2000). Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of the literature. *Neurosurgery* ,46(2):282-9, discussion 9-90.
364. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. (2000) Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part I-Pathophysiological and pharmacological features. *Neurosurgery* 46(6):1344-59.
365. Raaymakers TW, R. G. J., Limburg M, Algra A. (1998). Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke*. *Stroke*, 29(8), 1531-1538.
366. Raco, A., Frati, A., Santoro, A., Vangelista, T., Salvati, M., Delfini, R., & Cantore, G. (2008). Long-term surgical results with aneurysms involving the ophthalmic segment of the carotid artery. *J Neurosurg*, 108(6), 1200-1210.
367. Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60."(1957). *Scott Med J* 1957;2:200-15
368. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM & Fink ME (1993) The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol* 50: 265-268.

369. Rayepalli, S., Gupta, R., Lum, C., Majid, A., & Koochesfahani, M. (2013). The impact of stent strut porosity on reducing flow in cerebral aneurysms. *J Neuroimaging*, 23(4), 495-501.
370. Raymond J & Roy D (1997) Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 41: 1235-1246.
371. Raymond J, Roy D, Bojanowski M, et al. (1997). Endovascular treatment of acutely ruptured and unruptured aneurysms of the basilar bifurcation. *J Neurosurg*, 86:211–19
372. Raymond J, Sauvageau E, Salazkin I, Ribourtout E, Gevry G & Desfaits AC (2002) Role of the endothelial lining in persistence of residual lesions and growth of recurrences after endovascular treatment of experimental aneurysms. *Stroke* 33: 850-855
373. Raymond J, Guilbert F, Weill A, et al.(2003). Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 34(6), 1398-403.
374. Raymond J, Roy D, Leblanc P, Roorda S, Janicki C, Normandeau L, Morel F, Gevry G, Bahary JP, Chagnon M, Guilbert F & Weill A (2003a) Endovascular treatment of intracranial aneurysms with radioactive coils: initial clinical experience. *Stroke* 34: 2801-2806
375. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Roy D, Leblanc P & Gevry G (2004) Safety, science and sales: A request for valid clinical trials to assess new devices for endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR* 25: 1128-1130.
376. Raymond, J., Darsaut, T., Guilbert, F., Weill, A., Roy, D. (2011). Flow Diversion in Aneurysms Trial: the Design of the FIAT study. *Interventional Neuroradiology*, 147-153.

377. Raymond J, Darsaut TE, Bing F, Makoyeva A, Kotowski M, y cols. (2013). Stent assisted coiling of bifurcation aneurysms may improve endovascular treatment: a critical evaluation in an experimental model. *AJNR Am J Neuroradiol* 34: 570-576.
378. Redekop G, TerBrugge K, Montanera W & Willinsky R (1998). Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg* 89: 539-546.
379. Ribourtout E & Raymond J (2004). Gene therapy and endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Stroke* 35: 786-793.
380. Ricolfi F, Le Guerinel C, Blustajn J, Combes C, Brugieres P, Melon E & Gaston A (1998). Rupture during treatment of recently ruptured aneurysms with Guglielmi electrodetachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 1653-1658.
381. Ries T (2009). Abciximab is a safe rescue therapy in thromboembolic events complicating cerebral aneurysm coil embolization: single center experience in 42 cases and review of the literature. *Stroke* 40:1750-7.
382. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J.(1998). Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*, 29(1),251-256
383. Rinkel GJ (2005) Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol* 4: 122-128.
384. Rordorf G, Bellon RJ, Budzik RF, Jr., et al. (2001). Silent thromboembolic events associated with the treatment of unruptured cerebral aneurysms by use of Guglielmi detachable coils: prospective study applying diffusion-weighted Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(1):5-10.
385. Rodman KD & Awad IA (1993) Clinical presentation. Current management of intracranial aneurysms. AANS Publications Committee, Rolling Meadows, IL, 21-41.

386. Rodriguez-Catarino M, Frisen L, Wikholm G, Elfversson J, Quiding P & Svendsen P (2003) Internal carotid artery aneurysms, cranial nerve dysfunction and headache: the role of deformation and pulsation. *Neuroradiology* 45: 236-240.
387. Roos Y, Pals G, Struycken P, Rinkel G, Limburg M, Pronk J, van der Berg J, Luijten J, Pearson PL, Vermeulen M & Westerveld A (2004). Genome-wide linkage in a large Dutch consanguineous family maps a locus for intracranial aneurysms to chromosome 2p13. *Stroke* 35: 2276-81.
388. Romodanow AP & Shcheglov VI (1982). Intravascular occlusion of saccular aneurysms of the cerebral arteries by means of a detachable balloon catheter. In: Krayenbuhl H & Sweet WH (eds) *Advances and technical standards in neurosurgery*. Springer-Verlag, New York, 25-49.
389. Ronkainen A & Hernesniemi J (1992). Subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. *Acta Neurochir (Wien)* 119: 29-34.
390. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M y cols (1997). Familial intracranial aneurysms. *Lancet*, 349(9049), 380-384.
391. Ronkainen A, Niskanen M, Rinne J, Koivisto T, & Hernesniemi J, V. M. (2001). Evidence for Excess Long- Term Mortality After Treated Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 32(12), 2850-2853.
392. Roszelle, B, Gonzalez, L, Babiker H, Ryan, J, Albuquerque, F, & Frakes, D. H. (2013). Flow diverter effect on cerebral aneurysm hemodynamics: an in vitro comparison of telescoping stents and the Pipeline. *Neuroradiology*, 55(6), 751-758.
393. Rowe, A.J., Finlay, H.M., and Canham, P.B. (2003). Collagen biomechanics in cerebral arteries and bifurcations assessed by polarizing microscopy. *J. Vasc. Res.* 40, 406-415.
394. Roy D., Geneviève Milot and Jean Raymond. Endovascular Treatment of Unruptured Aneurysms. *Stroke*. 2001;32:1998-2004

395. Ruigrok YM, Rinkel GJ, van't Slot R, Wolfs M, Tang S, Wijmenga C (2006). Evidence in favor of the contribution of genes involved in the maintenance of the extracellular matrix of the arterial wall to the development of intracranial aneurysms. *Hum Mol Genet*, 15: 3361-68.
396. Saatci I, Cekirge HS, Ozturk MH, Arat A, Ergungor F, Sekerci Z, Senveli E, Er U, Turkoglu S, Ozcan OE & Ozgen T (2004) Treatment of internal carotid artery aneurysms with a covered stent: experience in 24 patients with mid-term follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol* 25: 1742-1749.
397. Saatci, I., Yavuz, K., Ozer, C., Geyik, S., & Cekirge, H. S. (2012). Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience with long-term follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(8), 1436-1446.
398. Sabolek M, Bachus-Banaschak K, Bachus R, et al.(2005). Multiple cerebral aneurysms as delayed complication of left cardiac myxoma: a case report and review. *Acta Neurol Scand*, 111(6):345–50.
399. Sadasivan, C., Cesar, L., Seong, J., Rakian, A., Hao, Q., Tio, F. O., Lieber, B. B. (2009). An original flow diversion device for the treatment of intracranial aneurysms: evaluation in the rabbit elastase-induced model. *Stroke*, 40(3), 952-958.
400. Salar G & Mingrino S (1981) Development of intracranial saccular aneurysms: report of two cases. *Neurosurgery* 8: 462-465
401. Salcman M, Rigamonti D, Namaguchi Y & Sadato N (1990) Aneurysms of the posterior inferior cerebellar artery – vertebral artery complex – variations of a theme. *Neurosurgery* 27: 12-21.
402. Sani S, Lopes DK. (2005). Treatment of a middle cerebral artery bifurcation aneurysm using a double neuroform stent Y configuration and coil embolization: technical case report. *Neurosurgery*, 57:E209.

403. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG et cols. (2012) Solitaire Flow Restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 380(9849):1241–1249.
404. Schaafsma, J. D., Koffijberg, H., Buskens, E., Velthuis, B. K., van der Graaf, Y., & Rinkel, G. J. (2010). Cost-effectiveness of magnetic resonance angiography versus intra-arterial digital subtraction angiography to follow-up patients with coiled intracranial aneurysms. *Stroke*, 41(8), 1736-1742.
405. Scharf, J., & Dempfle, C. E. (2012). Anticoagulation in neurointerventions: basic pharmacology and pathophysiology, current status, practical advice. *Clin Neuroradiol*, 22(1), 3-13.
406. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV & Piepgras DG (1995) Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. *J Neurosurg* 1995 83: 426-429.
407. Schievnick WI, Katzmann JA, Piepgras DG, Schaid DJ.(1996). Alpha -1-antitrypsin phenotypes among patients with intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 84(5), 781-784.
408. Schievink WI (1997) Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 40: 651-662.
409. Schievink, w. I. (1997). Intracranial aneurysms. *the new england journal of medicine*, 28.
410. Schievink WI, Riedinger M & Maya MM (2005) Frequency of incidental intracranial aneurysms in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A* 134: 45-48.
411. Schnee CL, Flamm ES. (1997). Unusual aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am*, 7(4):803–18.

412. Senn P, Krauss JK, Remonda L, Godoy N & Schroth G (2000). The formation and regression of a flow-related cerebral artery aneurysm. *Clin Neurol Neurosurg* 102: 168-172.
413. Seong J, Wakhloo AK, Lieber BB. (2007). In vitro evaluation of flow divertors in an elastase-induced saccular aneurysm model in rabbit. *J Biomech Eng.* 129:863–872
414. Serbinenko FA (1974) Balloon catheterisation and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg* 41: 125-145.
415. Shankar J, Vandorpe R, Pickett G, Maloney W. (2013). SILK flow diverter for treatment of intracranial aneurysms: initial experience and cost analysis. *Journal of Neurointerventional Surgery.* 5: iii11-iii15
416. Shapiro M, Babb J, Becske T, Nelson PK. (2008). Safety and efficacy of adjunctive balloon remodeling during endovascular treatment of intracranial aneurysms: a literature review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 29:1777-81.
417. Shapiro M, Becske T, Sahlein D, Babb J, Nelson PK (2012) Stent-supported aneurysm coiling: a literature survey of treatment and follow-up. *AJNR American journal of neuroradiology* 33: 159–163.
418. Shapiro M, Raz E, Becske T, Nelson P.(2014). Variable Porosity of the Pipeline Embolization Device in Straight and Curved Vessels: A Guide for Optimal Deployment Strategy. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:727-33
419. Sekhon LH, Morgan MK, Sorby W & Grinnell V (1998) Combined endovascular stent implantation and endosaccular coil placement for the treatment of a wide-necked vertebral artery aneurysm: technical case report. *Neurosurgery* 43: 380-383.

420. Shima H, Nomura M, Muramatsu N, Sugihara T, Fukui I, Kitamura Y, et al. (2009). Embolization of a wide-necked basilar bifurcation aneurysm by double-balloon remodeling using HyperForm compliant balloon catheters. *J Clin Neurosci*. 16: 560-2.
421. Shojima M, Oshima M, Takagi K, et al.(2004). Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*, 35:2500-5.
422. Siddiqui AH, Kan P, Abla AA, et al.(2012). Complications after treatment with pipeline embolization for giant distal intracranial aneurysms with or without coil embolization. *Neurosurgery* (71), E509–13.
423. Siddiqui, A. H., Abla, A. A., Kan, P., Dumont, T. M., Jahshan, S., Britz, G. W, Levy, E. I. (2012). Panacea or problem: flow diverters in the treatment of symptomatic large or giant fusiform vertebrobasilar aneurysms. *J Neurosurg*, 116(6), 1258-1266.
424. Singh V, Gress DR, Higashida RT, Dowd CF, Halbach VV & Johnston SC (2002) The learning curve for coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 23: 768-771.
425. Sluzewski M, Menovsky T, van Rooij WJ & Wijnalda D (2003) Coiling of very large or giant cerebral aneurysms: long-term clinical and serial angiographic results. *AJNR Am J Neuroradiol* 24: 257-262.
426. Sluzewski M, van Rooij WJ, Slob MJ, Bescos JO, Slump CH & Wijnalda D (2004) Relation between aneurysm volume, packing, and compaction in 145 cerebral aneurysms treated with coils. *Radiology* 231: 653-658.
427. Sluzewski M, van Rooij WJ, Beute GN, Nijssen PC. (2006). Balloon assisted coil embolization of intracranial aneurysms: incidence, complications, and angiography results. *J Neurosurg*,105:396-9.

428. Smith TP , Alexander MJ , Enterline DS . (2003). Delayed stenosis following placement of a polyethylene terephthalate endograft in the cervical carotid artery. Report of three cases. *J Neurosurg*, 98 : 421-5 .
429. Soeda A, Sakai N, Murao K, et al.(2003).Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization with use of diffusion-weighted MR imaging. Part II. Detection of the microemboli proximal to cerebral aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24(10):2035–8.
430. Song JK, Niimi Y, Fernandez PM, et al. (2004).Thrombus formation during intracranial aneurysm coil placement: treatment with intra-arterial abciximab. *American Journal of Neuroradiology* 25(7):1147–53.
431. Sorteberg A. Balloon Occlusion Tests and Therapeutic Vessel Occlusions Revisited: When, When Not, and How.(2014). Commentary. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:862–65
432. Sorteberg, A., & Dahlberg, D. (2013). Intracranial Non-traumatic Aneurysms in Children and Adolescents. *Curr Pediatr Rev*, 9(4), 343-352.
433. Spiotta AM, Hui FK, & Moskowitz SI. (2013). Trends in device-assisted aneurysm treatment at a single high-volume tertiary care center. *J Neurointerv Surg*, 5(2), 117-120.
434. Stehbens,W.E.(1990).Pathology and pathogenesis of intracranial berry aneurysms. *Neurol.Res.* 12, 29–34.
435. Stehbens WE (1963) Histopathology of cerebral aneurysms. *Arch Neurol* 8: 272-285.
436. Strother CM, Graves VB, Rappe A. Aneurysm hemodynamics: an experimental study (1992). *AJNR Am J Neuroradiol*, 13(4):1089–95.

437. StrykerNeurovascular, “The surpass intracranial aneurysm embolization system pivotal trial to treat large or giant wide neck aneurysms (SCENT trial),” in ClinicalTrials.Gov, NCT01716117, National Library of Medicine (US), Bethesda, Md, USA, 2000,
438. Studley MT, Robinson DH & Howe JF (2002) Delayed thromboembolic events nine weeks after endovascular treatment of an anterior communicating artery aneurysm: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 23: 975-977.
439. Suzuki J & Ohara H (1978) Clinicopathological study of cerebral aneurysms. Origins, rupture, repair and growth. *J Neurosurg* 48: 505-514.
440. Swietaszczyk C, Maciaczyk J, Tafil- Klawe M, Kasprzak HA. (2004). what is the origin of cerebral aneurysms? *Prz.Lek.* 61, 115–119.
441. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, Marosfoi M, Vajda Z, Lee W, Nelson PK. (2010). Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol*, 31(6), 1139-1147.
442. Szmuda, T., & Sloniewski, P. (2012). Giant Intracranial Aneurysms - Surgical Treatment, Accessory Techniques and Outcome. In Y. Murai (Ed.), *Aneurysm. InTech*.
443. Tähtinen OI, Vanninen RL, Manninen HI, Rautio R, Haapanen A, Niskakangas T, et al. (2009). Wide-necked intracranial aneurysms: treatment with stent-assisted coil embolization during acute (<72 hours) subarachnoid hemorrhage-experience in 61 consecutive patients. *Radiology*, 253:199-208
444. Tahtinen O, Manninen H, Vanninen R, Seppanen J, Niskakangas T, Rinne J, Keskinisula L. (2012) The Silk Flow-Diverting Stent in the Endovascular Treatment of Complex Intracranial Aneurysms: Technical Aspects and Midterm Results in 24 Consecutive Patients. *Neurosurgery*, 70 (3), 617-624.

445. Tahtinen, O. I., Manninen, H. I., Vanninen, R. L., Rautio, R., Haapanen, A., Seppanen, J., Keski-Nisula, L. (2013). Stent-assisted embolization of recurrent or residual intracranial aneurysms. *Neuroradiology*, 55(10), 1221-1231.
446. Takemoto K, Tateshima S, Golshan A, et al. (2014). Endovascular treatment of pediatric intracranial aneurysms: a retrospective study of 35 aneurysms. *J NeuroIntervent Surg*, 6:432-438.
447. Tamatani S, Ito Y, Abe H, Koike T, Takeuchi S & Tanaka R (2002) Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 23: 762-767.
448. Tan LA, Sandler V, Todorova-Koteva, K, Levine L, Lopes DK, & Moftakhar R. (2014). Recovery of pituitary function following treatment of an unruptured giant cavernous carotid aneurysm using Surpass flow-diverting stents. *BMJ Case Rep*, 2014.
449. Teitelbaum GP, Larsen DW, Zelman V et al. (2000). A tribute to Dr Fedor A Serbinenko, founder of neurovascular neurosurgery. *Neurosurgery*, 46, 462-9.
450. Thornton J, B. Q., Aletich VA, Debrun GM, Ausman JI, Charbel FT. (2000). What percentage of surgically clipped intracranial aneurysms have residual necks? *Neurosurgery*, 46(6), 826-832
451. Tokunaga K, Kinugasa K, Mandai S, Handa A, Hirotsune N, Ohmoto T (1998) Partial thrombosis of canine carotid bifurcation aneurysms with cellulose acetate polymer. *Neurosurgery* 42:1135-1142; discussion 1142-1144
452. Tomas, C., Benaissa, A., Herbreteau, D., Kadziolka, K., & Pierot, L. (2014). Delayed ipsilateral parenchymal hemorrhage following treatment of intracranial aneurysms with flow diverter. *Neuroradiology*, 56(2), 155-161.

453. Toth M, Nadasy GL, Nyar I, Kerenyi T, Monos E. (2000). Are there systemic changes in the arterial biomechanics of intracranial aneurysm patients? *Pflugers Arch.* 439, 573–578.
454. Trager AL, Sadasivan C, Seong J, Lieber BB. (2009). Correlation between angiographic and particle image velocimetry quantifications of flow diverters in an in vitro model of elastase-induced rabbit aneurysms. *J Biomech Eng*;131:034506
455. Turk A, Frei D, Fiorella D, Mocco J, Baxter B, Siddiqui A y cols. (2014). ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *NeuroIntervent Surg*, 6:260-264.
456. Turk A, Martin R, Fiorella D, Mocco J, Siddiqui A, Bonafe A (2014). Flow diversion versus traditional endovascular coiling therapy: Design of the prospective LARGE aneurysm randomized trial. *Am J Neuroradiol* 35, 1341-1345
457. Tsutsumi K, U. K., Usui M, Kwak S, Kirino T. (1998). Risk of recurrent subarachnoid hemorrhage after complete obliteration of cerebral aneurysms. *stroke*, 29(12), 2511-2513.
458. Turowski, B., Macht, S., Kulcsar, Z., Hanggi, D., & Stummer, W. (2011). Early fatal hemorrhage after endovascular cerebral aneurysm treatment with a flow diverter (SILK-Stent): do we need to rethink our concepts? *Neuroradiology*, 53(1), 37-41.
459. Vaid VK, Kumar R, Kalra SK, Mahapatra AK, Jain VK. (2008). Pediatric intracranial aneurysms: an institutional experience. *Pediatr Neurosurg*, 44: 296-301.
460. Valavanis A, Machado E & Chen JJ (1996) Aneurysm rupture during GDC treatment: incidence, management and outcome. *Neuroradiology* 38(supplement 2): 45.

461. Valen-Sendstad, K., & Steinman, D. A. (2014). Mind the gap: impact of computational fluid dynamics solution strategy on prediction of intracranial aneurysm hemodynamics and rupture status indicators. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35(3), 536-543.
462. Van der Schaaf IC, Vethuis BK, Gouw A & Rinkel GJ (2004) Venous drainage in perimesencephalic hemorrhage. *Stroke* 35: 1614-1618.
463. Van Gijn J & Rinkel GJ (2001) Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 124: 249-278.
464. Van Rooij WJ, Sluzewski M.(2010). Perforator infarction after placement of a pipeline flow-diverting stent for an unruptured A1 aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol*. 31:E43–E44
465. Vanninen R, Koivisto T, Saari T, Hernesniemi J & Vapalahti M (1999) Ruptured intracranial aneurysms: asute endovascular treatment with electrolytically detachable coils – a prospective randomized study. *Radiology* 211: 325-336.
466. Vanninen R, Manninen H, Ronkainen A. (2003) Broad-based intracranial aneurysms: thrombosis induced by stent placement. *AJNR Am J Neuroradiol* 24(2), 263-6.
467. Velat GJ, Fargen KM, Lawson MF, Hoh BL, Fiorella D, & Mocco J. (2012). Delayed intraparenchymal hemorrhage following pipeline embolization device treatment for a giant recanalized ophthalmic aneurysm. *J Neurointerv Surg*, 4(5), e24.
468. Velioglu M, Kizilkilic O, Selcuk H, Kocak B, Tureci E, Islak C & Kocer N. (2012). Early and midterm results of complex cerebral aneurysms treated with Silk stent. *Neuroradiology*, 54(12), 1355-1365.
469. Viñuela F, Duckwiler G, Mawad M. (1997). Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J. Neurosurg*, 86: 475-82

470. Wajnberg E, Silva TS, Johnson AK, & Lopes DK. (2014). Progressive deconstruction: a novel aneurysm treatment using the pipeline embolization device for competitive flow diversion: case report. *Neurosurgery*, 10 Suppl 1, E161-6; discussion E166.
471. Wagner A, Cortsen M, Hauerberg J, romner B, Pedersen M.(2012). Treatment of intracranial aneurysms.Reconstruction of the parent artery with flow diverting (Silk) stent. *Neuroradiology* 54:709-718.
472. Wakhloo, A. K., Schellhammer F, de Vries J et cols. (1994). Self-expanding and ballon-expandable stents in the treatment of carotid aneurysms: An experimental study in canine models. *AJNR Am J Neuroradiol*, 15, 493-502.
473. Wallace M, Peerless A & Drake CG (1990) Giant intracranial aneurysms. In: Youmans JR Jr (ed) *Neurological surgery*. WB Saunders, Philadelphia, 1742-1762
474. Wallace RC, Karis JP, Partovi S, Fiorella D. Noninvasive imaging of treated cerebral aneurysms, part I: MR angiographic follow-up of coiled aneurysms.(2007). *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 28 (6):1001–8.
475. Wallace RC, Karis JP, Partovi S, Fiorella D. Noninvasive imaging of treated cerebral aneurysms. Part II: CT angiographic follow-up of surgically clipped aneurysms (2007). *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 28(7):1207–12.
476. Wanke I, & Forsting M. (2008). Stents for intracranial wide-necked aneurysms: more than mechanical protection. *Neuroradiology*, 50(12), 991-998.
477. Weber W, Siekmann R, Kis B & Kuehne D (2005) Treatment and follow-up of 22 unruptured wide-necked intracranial aneurysms of the internal carotid artery with Onyx HD 500. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 1909-1915.
478. Weir B. Pituitary tumors and aneurysms: case report and review of the literature (1992). *Neurosurgery*, 30(4):585–91.

479. Weir B & MacDonald L (1996) Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: an overview. In: Wilkins RH & Rengachary SS (eds) *Neurosurgery*. St Louis, McGraw-Hill, 2191- 2213
480. Wermer MJ, Greebe P, Algra A, & Rinkel GJ. (2005). Incidence of recurrent subarachnoid hemorrhage after clipping for ruptured intracranial aneurysms. *Stroke*, 36(11), 2394-2399.
481. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Algra A, Buskens E & Rinkel GJ for ASTRA Study Group (2005) Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain* 128: 2421-2429
482. Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM Jr & O'Fallon WM (1987) The significance of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 66: 23-29.
483. Wiebers DO, W. J. P., Huston J, 3rd, et al. (2003). Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment (ISUIA). *Lancet*, 362(9378), 103-110.
484. Willinsky R, terBrugge K. (2000). Use of a second microcatheter in the management of a perforation during endovascular treatment of a cerebral aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(8):1537-9.
485. Willinsky RA, T. S. M., TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. (2003). Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2899 procedures and review of the literature. *Radiology*, 227, 522-528.
486. Wills S, Ronkainen A, van der Voet M, Kuivaniemi H, Helin K, Leinonen E, Frösen J, Niemelä M, Jääskeläinen J, Hernesniemi J & Tromp G (2003) Familial intracranial aneurysms. An analysis of 346 multiplex Finnish families. *Stroke* 34: 1370-1374.

487. Winn HR, Richardson AE & Jane JA (1977) The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol* 1: 358-370.
488. Wintermark M, U. A., Chalaron M, et al. (2003). Multislice computerized tomography angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: a comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *Journal of Neurosurgery*, 98(4), 828-836.
489. Wong, George K C (2011). Flow diverters for treatment of intracranial aneurysms: current status and ongoing clinical trials. *Journal of clinical neuroscience* ,18 (6), 737-740
490. Wong G, Tan HB, Kwan MCL, Ng RYT, Yu SCH, Zhu XL & Poon WS. (2011). Evolution of intracranial aneurysm treatment: From Hunterian ligation to the flow diverter. *Surgical Practice*, 15(1), 16-20.
491. Workman MJ, Cloft HJ, Tong FC, et al. (2002). Thrombus formation at the neck of cerebral aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23(9):1568-76.
492. Yamada N, Hayashi K, Murao K, Higashi M & Iihara K (2004) Time-of-flight MR angiography targeted to coiled intracranial aneurysms is more sensitive to residual flow than is digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 257: 1154-1157.
493. Yarsagil M, Fox J. (1975). The microsurgical approach to intracranial aneurysms. *Surg. Neurol*, 3, 7-14.
494. Yasargil M. Microsurgical anatomy of the basal cisterns and vessels of the brain, diagnostic studies, general operative techniques and pathological considerations of the intracranial aneurysms. New York: Thieme; 1984.

495. Yavuz, K., Geyik, S., Saatci, I., & Cekirge, H. S. (2014). Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with flow modification with the use of the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35(3), 529-535.
496. Yong-Zhong G, van Alphen HA. Pathogenesis and histopathology of saccular aneurysms: review of the literature. *Neurol Res* 1990;12:249–55
497. Yoshimoto Y. Publication bias in neurosurgery: lessons from series of unruptured aneurysms (2003). *Acta Neurochirurgica*, 145 (1):45-48.
498. Yoshiteru Tada, M., Kosuke Wada, ; Kenji Shimada, Hiroshi Makino, Elena I. Liang, BS; Shoko Murakami, Mari Kudo, & Keiko T. Kitazato B, Shinji Nagahiro, Tomoki Hashimoto. (2014). Roles of Hypertension in the Rupture of intracranial Aneurysms. *Stroke*, 579-586.
499. Yasuno K, Bakircioglu M, Low SK, et al. Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011;108:19707–12.
500. Yurt A, Vardar E, Selcuki M, Erturk AR, Ozbek G, Atci B. (2010). Biomarkers of connective tissue disease in patients with intracranial aneurysms. *J. Clin. Neurosci.* 17,1119–1121
501. Zanaty M, Chalouhi N, Tjournakaris SI, Rosenwasser RH, Gonzalez LF, & Jabbour P. (2014). Flow-Diversion Panacea or Poison? *Front Neurol*, 5, 21.
502. Zanaty M, N Chalouhi, S. Tjournakaris , L Gonzalez , R Rosenwasser , P Jabbour (2014). Flow diversion for complex middle cerebral artery aneurysms. *Neuroradiology* 56:381–387

503. Zenteno MA, Santos-Franco JA, Freitas-Modenesi JM, Gomez C, Murillo-Bonilla L, Aburto-Murrieta Y, Lee A. (2008). Use of the sole stenting technique for the management of aneurysms in the posterior circulation in a prospective series of 20 patients. *J Neurosurg*, 108(6), 1104-1118.





ABREVIATURAS

ACA:	Arteria Cerebral Anterior
ACM:	Arteria Cerebral media
ACP:	Arteria cerebral posterior
ACoP:	Complejo de la Arteria Comunicante Posterior
ACT:	tiempo de coagulación activado
ADC:	Apparent diffusion coefficient. Coeficiente de difusión aparente.
ARM:	Angiografía por Resonancia Magnética
ASA:	Ácido acetilsalicílico
ASD:	Angiografía por Substracción Digital
ATC:	Angiografía por Tomografía Computarizada
ATENA:	Analysis of Treatment by Endovascular Approach of Nonruptured Aneurysms study
BRAT:	The Barrow Ruptured Aneurysm Trial
CAMEO:	Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx trial
CARAT:	Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment Study
CLARITY:	Clinical and Anatomic Results in the Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms study
DMSO:	Solvente orgánico dimetil sulfóxido
DWI:	Diffusion Weigthed Imaging
EVIDENCE:	Estudio en curso para valorar el tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales con Pipeline versus “coiling” con o sin stent
EVOH:	Polímero Etileno Vinilo Alcohol
FD:	Flow Diverter, Diversor de flujo
FDA:	North American Food and Drug Administration
FIAT:	Flow diversión in intracranial aneurysm treatment trial
FLAIR:	Fluid attenuated inversion recovery. Secuencia de Resonancia Magnética
FRED:	Dispositivo. Flow Redirection Endoluminal Device
GDC:	Guglielmi Detachable Coils
HSA:	Hemorragia Subaracnoidea
ISUIA:	International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms

ISAT:	International Subarachnoid Aneurysm Trial
LARGE:	Flow diversion versus traditional endovascular coiling therapy trial
LVIS:	Dispositivo. Low profile Visualized Intraluminal Support
MARCO POLO:	Efficacy trial of intracranial aneurysm treatment using two different endovascular techniques
MATCH:	The Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High Risk Patients with Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke clinical trial
MIP:	Postprocesado con proyecciones de máxima intensidad
mRS:	Escala modificada de Rankin
OKM:	Escala de oclusión angiográfica O`Kelly- Marotta
PD ó PED:	Pipeline Embolization Device
PITA:	The Pipeline Embolization Device for the Intracranial Treatment of Aneurysms Trial
PUFS:	The Pipeline for uncoilable or failed aneurysms trial.
RADAR:	The ESMINT Retrospective Analysis of Delayed Aneurysm Ruptures after flow diversion study
RCC:	Relación cuello-cúpula del aneurisma
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear
RR:	Escala de oclusión angiográfica de Raymond-Roy
SCENT:	Estudio en curso de Stryker neurovascular para evaluar la eficacia del dispositivo Surpass
SERGAS:	Consejería de Sanidad y Servicio Gallego de salud
SFD:	Diversor de flujo Silk
SIDA:	Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida
TAB:	Técnicas asistidas con balón
TAC:	Tomografía Axial Computarizada
TAS:	Técnicas asistidas con stent
TOF:	Secuencia time-of-flight en resonancia magnética
VIH:	Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida Humana
WEB:	Dispositivo Aneurysm Embolization System -Woven Endo-Bridge
2D:	Bidimensional
3D:	Tridimensional