

Dispositivo para la embolización de aneurismas cerebrales pequeños y medianos

Embolization device for the treatment of small/medium intracranial aneurysms

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2021
MINISTERIO DE SANIDAD



Dispositivo para la embolización de aneurismas cerebrales pequeños y medianos

Embolization device for the treatment of small/medium intracranial aneurysms

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2021

MINISTERIO DE SANIDAD



GOBIERNO
DE ESPAÑA



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud Carlos III

Dispositivo para la embolización de aneurismas cerebrales pequeños y medianos. A.I. Hijas Gómez; S. Luengo Matos; E.E. García Carpintero; M.M. Polo de Santos. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia e Innovación. 2021

1 archivo pdf — (Informes, Estudios e Investigación)

Palabras clave: Aneurisma Intracraneal; Embolización Terapéutica; Stents Metálicos Autoexpandibles; Procedimientos Endovasculares; Tecnología Biomédica.

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Autores:

Ana Isabel Hijas Gómez
Setefilla Luengo Matos
Esther E. García Carpintero
Mar Polo de Santos

Financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de marzo de 2019, conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019.

Para citar este informe:

HIJAS GÓMEZ A.I., LUENGO MATOS S., GARCIA CARPINTERO E.E., POLO DE SANTOS M. «Dispositivo para la embolización de aneurismas cerebrales pequeños y medianos». Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid. 2021. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Información editorial:

Edita: Ministerio de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Contacto: mpolo@isciii.es
Fecha de edición: 2021

NIPO:

ISCIII

NIPO pdf: 834210200

NIPO epub: 83421029X

MS

NIPO pdf: 133-21-127-X

NIPO epub: 133-21-128-5

Índice

ÍNDICE DE FIGURAS	6
LISTA DE ABREVIATURAS	7
DATOS GENERALES	8
Fecha de elaboración de la ficha técnica	8
Nombre de la Tecnología	8
Compañía comercial o elaboradora del producto	8
Breve descripción de la Tecnología	8
Población diana	13
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	13
Área de especialización/abordaje	14
Dirección web de los documentos publicados	14
DESARROLLO Y USO DE LA TECNOLOGÍA	15
Grado de desarrollo de la tecnología	15
Tipo y uso de Tecnología	15
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	15
Relación con tecnologías previas	15
Tecnología alternativa en uso actual	16
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual ..	17
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	17
IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA O LA POBLACIÓN A LA QUE APLICA	18
Incidencia	18
Carga de la Enfermedad	18
REQUERIMIENTOS PARA USAR LA TECNOLOGÍA	19
Requerimientos de infraestructura y formación	19
Coste y precio unitario	19
RIESGOS Y SEGURIDAD	20
EFICACIA/EFFECTIVIDAD	25
EVALUACIÓN ECONÓMICA	28

IMPACTOS	29
Impacto en salud	29
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	29
Impacto económico de la tecnología	29
DIFUSIÓN E INTRODUCCIÓN ESPERADAS DE LA TECNOLOGÍA	30
RECOMENDACIONES E INVESTIGACIÓN EN CURSO	32
Guías y directrices	32
Investigación en curso	32
PUNTOS CLAVE	34
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXO I. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	40
Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas	40
Bases de datos generales	40
Bases de datos de ensayos clínicos	41

Índice de figuras

Figura 1. Mecanismo de acción de los dispositivos diversores de flujo.....	9
Figura 2. Estructura del dispositivo Pipeline™ Flex Embolization Device.....	10
Figura 3. Mecanismo de colocación Pipeline™ Flex Embolization Device para el tratamiento de aneurismas intracraneales.....	11

Lista de abreviaturas

AVAC	Años de vida Ajustados por Calidad
EA	Eventos Adversos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIC	Hemorragia Intracraneal
HSA	Hemorragia Subaracnoidea
ICTRP	Plataforma internacional de registro de ensayos clínicos (del inglés <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>)
mRS	Escala Modificada de Rankin
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PTFE	Politetrafluoroetileno
PREMIER	<i>Prospective Study on Embolization of Intracranial Aneurysm with the Pipeline Device</i>
PUFS	<i>Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysm Study</i>
RCEI	Ratio Coste-Efectividad Incremental
RS	Revisión Sistemática

Datos Generales

Fecha de elaboración de la ficha técnica

Agosto 2021.

Nombre de la Tecnología

Pipeline™ Flex Embolization Device para el tratamiento mediante embolización de aneurismas intracraneales de pequeño y mediano tamaño.

Compañía comercial o elaboradora del producto

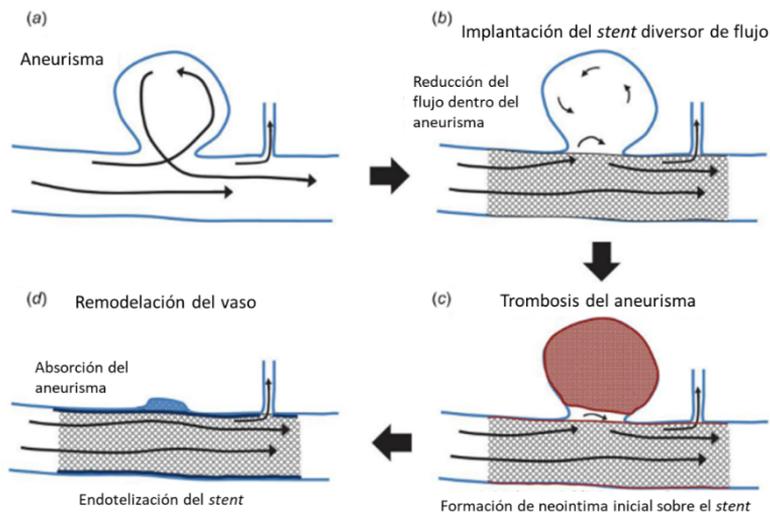
Medtronic, Minneapolis, MN, EEUU.

Breve descripción de la Tecnología

Pipeline™ Flex Embolization Device es un tipo de endoprótesis vascular o *stent* divisor de flujo (del inglés *flow diverter*) utilizado para el tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales. Su mecanismo de acción se basa en reconstruir de forma endoluminal el vaso parental del que depende el aneurisma. Para ello, el *stent* se implanta en la arteria parental, cubriendo el cuello del aneurisma. El entramado de malla del *stent* modifica el flujo sanguíneo dentro del saco aneurismático, lo que ocasiona una reducción del flujo sanguíneo y la consiguiente trombosis dentro del aneurisma, mientras se preserva el flujo fisiológico en la arteria parental y las ramas adyacentes. El proceso se acompaña del crecimiento de una cobertura neointimal en el *stent* que sirve como plataforma para la endotelización del cuello aneurismático y remodelación del vaso (Figura 1) (1, 2).

El dispositivo Pipeline™ Flex consta del *stent* divisor de flujo, combinado con el sistema de implantación del mismo (Figura 2). El *stent* es un cilindro de malla trenzada, flexible, compuesta por 48 fibras de aleación de platino-tungsteno y cobalto-cromo-níquel. La malla de tejido metálico cubre aproximadamente el 30-35% de la superficie arterial cuando se despliega. Está disponible en diámetros de 2,5 a 5,0 mm y longitudes de 10 a 35 mm, expandiéndose en diámetro 0,25mm más tras su colocación. La longitud máxima disponible para los implantes de 2,5 y 2,75mm de diámetro es de 20 mm (1).

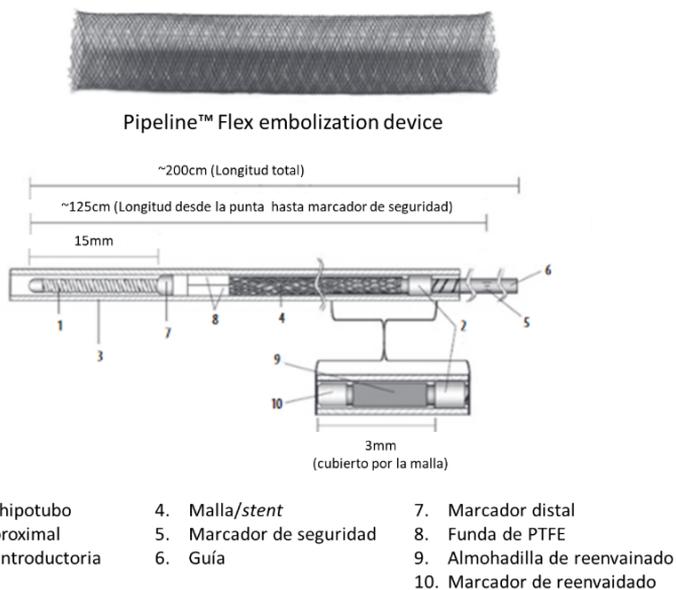
Figura 1. Mecanismo de acción de los dispositivos diversores de flujo



Fuente: Adaptado de Dholaika, 2017 (2)

El componente principal del sistema de implantación es un hipotubo en espiral de acero inoxidable de aproximadamente 200cm de longitud total. El *stent Pipeline™ Flex* se monta en el área guía del hipotubo, cubierto distalmente por una funda de politetrafluoroetileno (PTFE) que protege el *stent* cuando el dispositivo se desplaza dentro del micro-catéter. Dispone además de un tope proximal y una almohadilla de reenvainado que permiten al usuario empujar el dispositivo fuera del micro-catéter a su posición deseada. La almohadilla de reenvainado permite también volver a enfundar el dispositivo de implantación en el caso de que se quiera recolocar, no siendo recomendable realizar más de dos intentos de recolocación con el mismo dispositivo, por riesgo de dañar la malla del *stent*. El marcador de reenvainado permite visualizar mediante fluoroscopia el límite para reenfundar el dispositivo. Todo el sistema se comprime en una vaina introductora (Figura 2) (1).

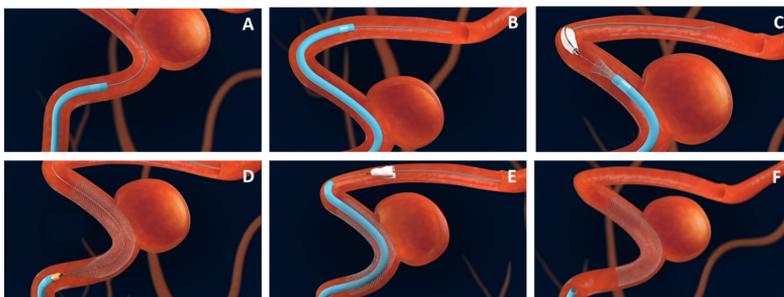
Figura 2. Estructura del dispositivo Pipeline™ Flex Embolization Device.



Fuente: Adaptado de PMA P100018/S015: FDA premarket approval. Labelling (1)

La colocación de Pipeline™ Flex se realiza mediante un mecanismo de guiado muy similar a la implantación de otros *stents* para tratamiento endovascular (3). Para ello, se utiliza un catéter guía de gran diámetro de 6-7 F o una vaina de lanzadera proximal con acceso inguinal hasta alcanzar la arteria carótida común o la arteria carótida interna. Posteriormente, se utiliza un micro-catéter guiado que se desplaza por el vaso parental, pasando el aneurisma, hasta quedar distal al mismo. A continuación, se retira la guía y se carga el dispositivo Pipeline™ Flex en el micro-catéter. El dispositivo se empuja hasta colocar la punta del sistema de implantación distal al aneurisma. El sistema de implantación se despliega y expande, y a continuación se retrae el micro-catéter, facilitando el desenfundado del *stent*. El *stent* queda desplegado y expandido cubriendo el cuello del aneurisma. Finalmente, el micro-catéter se desplaza a la posición distal inicial para enfundar el sistema de implantación restante, retirándose posteriormente, mientras el *stent* queda en la posición deseada (Figura 3) (1).

Figura 3. Mecanismo de colocación Pipeline™ Flex Embolization Device para el tratamiento de aneurismas intracraneales.



- A. Guía del micro-catéter por la arteria parental.
- B. Colocación del micro-catéter guiado hasta alcanzar la posición distal al aneurisma.
- C. Despliegue del sistema de implantación Pipeline™ Flex distal al aneurisma.
- D. Retirada del microcatéter para facilitar el desenfundado del *stent* Pipeline™ Flex.
- E. Desplazamiento del micro-catéter a la posición distal inicial para reenfundado del sistema de implantación.
- F. Retirada definitiva del micro-catéter quedando el *stent* Pipeline™ Flex en la posición deseada.

Fuente: Medtronic

(<https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/neurological/aneurysm-treatment/pipeline.html>)

El dispositivo Pipeline™ Flex está diseñado para ser administrado únicamente a través de un micro-catéter compatible con un diámetro interior de 0,69 mm y una longitud mínima de 135 cm de longitud. El sistema de cateterismo más frecuentemente utilizado es el Marksman Micro Catheter (Covidien-Ev3, Medtronic), en combinación con los catéter de guiado más frecuentemente utilizados: Navien (Medtronic), Phenom 27 (Medtronic) o Neuron (Penumbra) (1).

El dispositivo ha tenido varias actualizaciones en el diseño e indicación, distinguiéndose:

1. Dispositivo Pipeline™ Embolization Device: Primera generación del modelo, inicialmente indicado para el tratamiento endovascular de pacientes adultos con aneurisma/s grande/s y/o gigante/s de cuello ancho de la arteria carótida interna, desde la porción petrosa hasta la rama hipofisaria superior.

2. Dispositivo Pipeline™ Flex Embolization Device: Segunda generación del modelo con modificaciones en el sistema de liberación del *stent*. El nuevo mecanismo permite el reenvainado del *stent* facilitando la reposición y despliegue del implante hasta en dos ocasiones. La indicación inicial continúa siendo para el tratamiento endovascular de pacientes adultos con aneurisma/s grande/s y/o gigante/s de cuello ancho, aunque posteriormente se amplía la autorización del dispositivo para el tratamiento de pacientes adultos con aneurisma/s pequeño/s y/o mediano/s de cuello ancho (anchura del cuello $\geq 4\text{mm}$ o relación cúpula-cuello $< 2\text{mm}$), de la arteria carótida interna hasta las ramas terminales, incluyendo vasos parentales de $\geq 2,0\text{mm}$ a $\leq 5,0\text{mm}$.
3. Dispositivo Pipeline™ Flex Embolization Device with Shield Technology™: Tercera generación del modelo, en la que el *stent* se somete a un tratamiento de superficie de fosforilcolina. Este material polimérico inerte imita la membrana externa de un glóbulo rojo humano reduciendo la trombogenicidad del dispositivo.
4. Dispositivo Pipeline™ VANTAGE Embolization Device with Shield Technology™: Cuarta generación del modelo, actualmente en investigación.

El procedimiento de implantación de Pipeline™ Flex debe acompañarse de terapia de anti-agregación plaquetaria dual para la prevención de eventos trombóticos, antes y después del procedimiento, manteniéndola el tiempo suficiente hasta que el *stent* esté totalmente endotelizado. Un protocolo típico es aspirina 81-325mg/día y clopidogrel 75mg/día 5-7 días antes de la intervención, con mantenimiento del clopidogrel 75mg/día 3-6 meses y de la aspirina 81-325mg/día al menos 6 meses tras la intervención (3).

Recientemente, se dispone de la plataforma software Sim&Size™ (Sim&Cure, Montpellier, Francia) dirigida a mejorar la planificación del procedimiento con Pipeline™ Flex, facilitando la selección del tamaño óptimo del dispositivo que mejor se adapte a la anatomía del paciente, y optimizando la precisión en la colocación del *stent* mediante simulación previa (4).

Población diana

Pacientes adultos con aneurisma cerebral pequeño o mediano de cuello ancho (anchura del cuello $\geq 4\text{mm}$ o una relación cúpula/cuello $< 2\text{mm}$), saculares o fusiformes, desde la arteria carótida interna hasta las ramas terminales, incluyendo vasos parentales de $\geq 2.0\text{ mm}$ a $\leq 5.0\text{ mm}$ (1). Previamente, también indicado en pacientes adultos con aneurisma/s grande/s y/o gigante/s de cuello ancho de la arteria carótida interna, desde la porción petrosa hasta la rama hipofisaria superior.

El uso de Pipeline™ Flex está contraindicado en pacientes con infección activa, aquellos en los que el tratamiento anticoagulante y/o antiagregante está contraindicado, antecedentes de procedimientos endovasculares previos con colocación de *stent* en localización cercana al aneurisma, aneurismas con un vaso parental que no cumple con los rangos especificados (1).

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

Los aneurismas se definen como una dilatación persistente y localizada de la pared vascular; en el caso de los aneurismas intracraneales, son lesiones localizadas más frecuentemente en la bifurcación de las grandes arterias cerebrales de la base del cráneo. Esta dilatación se llena de sangre y sobresale como un balón, pudiendo comprimir un nervio o el tejido cerebral circundante. También pueden romperse, ocasionando hemorragias cerebrales subaracnoideas (HSA).

Los aneurismas pueden clasificarse según su morfología, tamaño, localización y etiología (5, 6). Según su morfología se distinguen varios tipos de aneurisma cerebral:

- Aneurisma sacular: redondeado, unido por el cuello a una arteria o rama de un vaso sanguíneo, afectando a una parte de la circunferencia de la misma;
- Aneurisma lateral en ampolla (*blíster-like*): aparece como un bulto sobre una pared del vaso sanguíneo.
- Aneurisma fusiforme: formado por el ensanchamiento de todas las paredes del vaso.
- Aneurisma disecante: se inicia con un pequeño desgarro en las capas internas del vaso, que se separan aún más por la fuerza de cizallamiento del flujo sanguíneo, hasta formar un hematoma intramural.

Por tamaño, se clasifican en aneurismas pequeños (<11 mm de diámetro); aneurismas grandes (de 11 a 25 mm); y aneurismas gigantes (> 25 mm) (5).

La mayor parte se localizan en la circulación anterior, predominantemente en el polígono de Willis. Particularmente en la unión de la arteria cerebral anterior y la arteria comunicante anterior, la unión de la arteria carótida interna y la arteria comunicante posterior, y la bifurcación de la arteria cerebral media. En la circulación posterior, los aneurismas se localizan más frecuentemente en la bifurcación distal de la arteria basilar, las arterias cerebelosas superior e ínfero-anterior, y la unión de la arteria vertebral con la arteria cerebelosa infero-posterior (7).

Etiológicamente la mayoría son idiopáticos, aunque otras etiologías específicas pueden ser infecciosa (micótica), traumática, iatrogénica (radiación), neoplásicos, asociados a enfermedades del tejido conectivo o vasculopatías, abuso de drogas u origen hereditario (5).

Área de especialización/abordaje

Áreas de atención especializada en radiología intervencionista / neurocirugía / neurología.

Dirección web de los documentos publicados

<https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/neurological/aneurysm-treatment/pipeline.html>

<https://sim-and-cure.com/simsize/>

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

La terapia para tratamiento mediante embolización de aneurismas intracraneales mediante el dispositivo Pipeline™ Embolization Device es una tecnología ya establecida. Pipeline™ Flex supone un avance en el desarrollo de la tecnología, con cambios en el mecanismo de colocación del *stent* y ampliación de las indicaciones de uso a aneurismas intracraneales pequeños y medianos, además de incorporar mejoras posteriores como el tratamiento de superficie de fosforilcolina para reducir la trombogenicidad en el dispositivo Pipeline™ Flex Embolization Device with Shield Technology™, o la incorporación de la plataforma software Sim&Size™ para la planificación de su implantación. Recientemente, el dispositivo Pipeline™ VANTAGE Embolization Device with Shield Technology™ se presenta como futuro avance en el desarrollo, actualmente en estudio.

Tipo y uso de Tecnología

Se trata de una tecnología terapéutica.

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

Hospital terciario. Atención especializada en neurorradiología intervencionista / neurocirugía / neurología.

Relación con tecnologías previas

La tecnología es un avance en el desarrollo al ampliar las indicaciones de uso de la tecnología Pipeline™ ya establecida.

Tecnología alternativa en uso actual

El objetivo final del tratamiento del aneurisma cerebral es prevenir la rotura y resangrado del mismo. El abordaje puede ser mediante técnicas quirúrgicas (clipaje aneurismático) y endovasculares. Actualmente, el manejo endovascular constituye la primera elección terapéutica de los aneurismas intracraneales (8).

Las técnicas microquirúrgicas mediante clipaje aneurismático están particularmente indicadas en el caso de aneurismas complejos, desfavorables al tratamiento endovascular, de manera que si la cirugía tiene éxito y se logra la exclusión total del aneurisma en la circulación cerebral, la recurrencia es infrecuente (8).

Para la mayoría de los aneurismas (rotos y no rotos), el tratamiento de elección se basa en la utilización de *coils* (espirales de platino), con los que se ocluye el saco aneurismático. El *coil* se introduce vía endovascular dentro del saco aneurismático con el objetivo de promover la organización de un coágulo dentro del aneurisma produciendo la oclusión del mismo (8). El uso de *coils* es adecuado siempre que haya una relación cúpula-cuello deseable, a excepción de los aneurismas en ampolla cuya frágil pared puede aumentar el riesgo de perforación (6).

Uno de los principales factores limitantes del uso de *coils* es la anchura del cuello del aneurisma, de manera que en aneurismas de cuello ancho (>4mm) o con relaciones cúpula-cuello menores de 1:2, deben emplearse técnicas asistidas para evitar que los *coils* migren protruyendo en la arteria parental. Entre estas técnicas se incluyen la embolización asistida con balón o “*remodelling*”, en la que se introduce un *coil* en el aneurisma para su oclusión mientras que se infla un catéter-balón en el cuello del aneurisma durante la colocación de cada *coil*, facilitando su empaquetamiento; o las técnicas combinadas de *coils* con *stents*, en las que se introduce un *coil* en el aneurisma para su oclusión acompañado de la colocación de un *stent* durante o después de la embolización, para asegurar la protección del vaso parental de la migración de los *coils* (5, 8).

Otras alternativas de tratamiento incluyen la embolización del aneurisma mediante inyección de sustancias embolizantes no adhesivas (Onyx®) en el saco aneurismático, la embolización del aneurisma mediante doble cateterismo, la embolización extrasacular o diversores de flujo, entre los que se incluye el dispositivo Pipeline™ Flex (8).

Entre otros diversores de flujo comercializados se cuenta con los dispositivos Silk® (Balt, Montmorency, France), Surpass™ (Stryker Neurovascular, Fremont, CA, EEUU), FRED® (MicroVention, Inc, Aliso Viejo, CA, EEUU), p64 (Phenox, Bochum, Alemania), Derivo® (Acandis, Pforzheim, Germany).

En el caso concreto de los aneurismas pequeños y medianos de cuello ancho, localizados en la arteria carótida interna, existen distintas alternativas de tratamiento, incluyendo el clipaje neuroquirúrgico y el tratamiento endovascular mediante la embolización con *coils*, además del uso de diversores de flujo. Aunque en ocasiones el tratamiento puede establecerse mediante manejo conservador y seguimiento clínico.

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

La técnicas, tanto quirúrgicas como endovasculares, no están exentas de complicaciones, que pueden incluir isquemia cerebral diferida debida a vaso-espasmo o tromboembolismo microvascular, más frecuentemente asociado al clipaje (6); re-estenosis, trombosis y desplazamientos de *stents*, o migración de los *coils* (6, 8).

La ventaja de los diversores de flujo en general, y Pipeline™ Flex en particular, se encuentra en que no es precisa la manipulación directa del aneurisma, por lo que el riesgo de rotura durante el procedimiento se reduce, y la disposición del dispositivo permite el tratamiento de aneurismas de cuello ancho, con o sin *coils* adyuvantes. No obstante, se ha descrito una mayor incidencia de rotura diferida del aneurisma con el uso de diversores de flujo, especialmente en aneurismas grandes/gigantes, atribuida a la persistencia de la presión intra-aneurismática, pese a que el volumen y la velocidad del flujo sanguíneo se reduzcan (3).

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

La primera generación de Pipeline™ Flex Embolization Device tiene marcado CE desde 2009 y autorización de la FDA desde 2011 para su comercialización en aneurismas grandes y gigantes de la arteria carótida interna.

La segunda generación Pipeline™ Flex Embolization Device tiene marcado CE desde 2014 y autorización de la FDA para su comercialización en aneurismas grandes y gigantes de la arteria carótida interna desde 2015. Desde 2019 se amplía su autorización para uso en aneurismas pequeños y medianos en la arteria carótida interna.

La tercera generación Pipeline™ Flex with Shield Technology™ tiene marcado CE desde 2015 y autorización de la FDA para su comercialización desde 2021.

El software Sim&Size™ tiene marcado CE y autorización 510k premarket por la FDA desde 2019.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Incidencia

Todos los aneurismas tienen un potencial de rotura, ocasionando una HSA. Se estima que la incidencia de aneurisma roto es de 10 por cada 100.000 habitantes, predominantemente entre los 30 y 60 años de edad. La causa más frecuente de HSA es la rotura de un aneurisma sacular, cuya prevalencia se estima en el 2% de los adultos, siendo causa de HSA en 25.000 a 30.000 pacientes al año (9).

El riesgo de rotura en aneurismas <10mm es del 0,1%, y en aquellos \geq 10mm del 0,5 al 1%. En el caso de pacientes jóvenes con aneurismas mayores de 10mm se recomienda el tratamiento profiláctico (9).

Carga de la Enfermedad

La tasa de mortalidad por HSA estimada es del 45% al mes (9). Un reciente estudio realizado en España, estimó una mortalidad por HSA secundaria a aneurisma tratado, con abordaje quirúrgico o endovascular, del 8,4% a los 7 días, 16,7% durante el ingreso, 18,4% a los 3 meses, 22,9% al año y 29,0% a los 5 años (10). Entre los sujetos que sobreviven se estima que más del 50% quedan con secuelas neurológicas, con un riesgo de nueva rotura del 20% en las primeras 2 semanas, 30% en el primer mes, y 3% en los 12 meses siguientes (9).

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimientos de infraestructura y formación

Se requieren profesionales especialistas en neurorradiología intervencionista y/o en neurocirugía con formación en técnicas mínimamente invasivas (procedimientos percutáneos e intravasculares) y uso del dispositivo Pipeline™ Flex.

Al utilizar técnicas de radiología intervencionista se precisa que el centro donde se realice el procedimiento esté dotado de un equipo de fluoroscopia adecuado, así como de salas apropiadas donde pueda realizarse el procedimiento bajo anestesia general.

Coste y precio unitario

No se ha encontrado información de costes y precio unitario del dispositivo Pipeline™ Flex en España. No obstante, en los costes del uso del dispositivo hay que tener en cuenta, además del precio unitario del mismo, los costes de equipamiento accesorio (catéteres de acceso, pruebas radiológicas, uso de quirófanos, tratamiento anti-trombótico, anestesia, hospitalización) asimilables a otras técnicas de tratamiento endovascular.

En un reciente estudio de evaluación económica que evaluó la eficiencia de Pipeline™ Flex Embolization Device frente al uso de *coils* asistidos con *stent*, el coste total atribuido al tratamiento con el dispositivo divisor de flujo fue de 14.165\$ (equivalente a 9.630,32€ en 2021) (11).

Riesgos y seguridad

Se realizó una evaluación temprana de estudios que tuvieran como objetivo evaluar la seguridad y/o efectividad del uso de Pipeline™ Flex en el tratamiento de aneurismas de cuello ancho de pequeño/mediano tamaño, con búsqueda en MEDLINE (Pubmed) y Embase como fuentes de literatura primaria; además de la Biblioteca Cochrane Plus. Para la búsqueda de ECAs se revisaron las bases de datos de ClinicalTrials.gov y la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos ICTRP (*International Clinical Trials Registry Platform*). En el [Anexo I](#) se recoge las estrategias de búsqueda efectuada.

Los principales eventos adversos (EA) a tener en cuenta incluyen las complicaciones trombóticas relacionadas con la implantación del dispositivo (ictus, isquemia transitoria), estenosis del *stent*, oclusión diferida del vaso parental, rotura del aneurisma, hemorragia intracraneal (HIC) y HSA, empeoramiento del estado general de acuerdo a la escala modificada de Rankin (mRS), con valores de 0 (sin síntomas) hasta 6 (muerte), complicaciones relacionadas con el dispositivo (fracturas del mismo, migración, mal-posición o reacción alérgica) y mortalidad.

Se identificó una guía de tecnologías médicas de NICE (*National Institute for Health and Care Excellence Interventional Procedures*) publicada en 2012 y actualizada en 2019, con una búsqueda inicial entre agosto de 2011 a diciembre de 2017, y una actualización entre diciembre de 2017 a febrero de 2018 (12). Esta actualización incorporó los nuevos dispositivos Pipeline™ Flex con autorización más reciente, identificando 2 revisiones sistemáticas (RS), 2 estudios prospectivos comparativos y 7 estudios abiertos prospectivos que consideraron relevantes.

La primera de la RS incluyó 28 estudios publicados hasta mayo de 2017. No se estableció el tamaño del aneurisma como criterio de selección, ni se concretó el modelo de Pipeline™ utilizado, por lo que los hallazgos son aplicables al uso de cualquier dispositivo Pipeline™ en distintos tamaños de aneurisma. Los EA incluyeron una incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos del 6,6% y 3,0%, respectivamente, una mortalidad del 2,0%, y un riesgo de reestenosis del 1,5% (13). La segunda RS abordó una búsqueda entre 1999 y 2012, por lo que los hallazgos fueron atribuibles a la primera generación de Pipeline™, con una tasa de mortalidad del 2,3% (IC95%: 1,3-3,3%), una tasa de complicaciones peri-procedimiento del 5,7% (IC95%: 4,2-7,2%, rango 2-22%), y una morbilidad del 6,2% (ictus del 1,9%; IC95%: 1,0-2,8%, ataque isquémico transitorio del 2,0%; IC95%: 1,1-2,9%, y HIC del 2,3%; IC95%: 1,3-3,3%) (14).

El resto de estudios incluidos en la actualización de NICE procedieron de estudio PUFs (*Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysm Study*) o evaluaron el uso de los distintos dispositivos Pipeline™ en el manejo de aneurismas grandes o gigantes, por lo que no se incluyeron en nuestra evaluación. PUFs fue el estudio que permitió la autorización para el uso del primer modelo de Pipeline™, en el que se evaluaron 108 pacientes con aneurisma grande o gigante, describiéndose una incidencia de EA del 5,6% a los 6 meses (15), del 2,6% entre los 6 meses y 3 años, y del 0,0% entre los 3 y 5 años de seguimiento (16), evidenciando un perfil de seguridad similar a otros tratamientos endovasculares.

Adicionalmente, se identificaron dos RS con meta-análisis que evaluaron el uso de varios diversores de flujo para el tratamiento de aneurismas pequeños y medianos (17, 18). La primera RS con búsqueda hasta 2015, incluyó 10 estudios, 8 de ellos analizaron Pipeline™, aunque no se concretó la generación del dispositivo empleado. En total se analizaron 783 pacientes, 765 tratados con Pipeline™. Se describió una incidencia de fenómenos isquémico-trombóticos del 2,4% (IC95%: 1,3 a 3,7%), una incidencia de HIC de 1,4% (IC95%: 0,6 a 2,5%), una incidencia de HSA de 0,03% (IC95%: 0,0 a 0,3%), una tasa de complicaciones relacionadas con el dispositivo del 5,2% (IC95%: 3,6 a 7,1%), una morbilidad permanente relacionada con el dispositivo del 2,4% (IC95%: 0,8 a 4,8%) y una mortalidad del 0,9% (IC95%: 0,3 a 1,7%) (17). La segunda RS, con búsqueda de la literatura hasta 2018, identificó 41 estudios, de los que 30 evaluaron el uso de Pipeline™, 6 evaluaron varios modelos de diversores de flujo, y 5 estudios evaluaron otros dispositivos. En total se analizaron 2614 pacientes con aneurisma de pequeño y mediano tamaño, de los cuales al menos 2022 fueron tratados con algún dispositivo Pipeline™. El principal resultado de seguridad fue una medición compuesta de eventos acumulativos que incluían: mortalidad, accidente cerebrovascular, HIC, y empeoramiento del estado general de acuerdo a la escala mRS. Únicamente 12 estudios refirieron todos los EA recogidos en la medición compuesta, estimándose una tasa de EA del 7,9% (IC95%: 4,8 a 11,4), aunque no se aportaron datos específicos del Pipeline™ (18).

A partir del ensayo clínico PREMIER (*Prospective Study on Embolization of Intracranial Aneurysms with the Pipeline™ Device*), se autorizó de forma oficial por parte de la FDA el uso de Pipeline™ en aneurismas de pequeño y mediano tamaño (<12mm). En este estudio, se evaluó la seguridad y efectividad de Pipeline™ y Pipeline™ Flex en una serie de 141 pacientes seguidos durante 1 año tras el procedimiento. El 2,1% (3/140) de los pacientes presentó algún EA (accidente cerebrovascular), y uno de los paciente falleció por HIC diferida tras 30 días desde el procedimiento (19).

Otro de los primeros estudios, desarrollado para evaluar la efectividad y seguridad de Pipeline™ en aneurismas pequeños y medianos, fue realizado por el grupo de Chaloui y cols. (20) comparando el uso de Pipeline™ (primera generación del dispositivo) con el de *coils* asistidos con *stent*. El ensayo incluyó 200 pacientes con aneurismas saculares pequeños (<10mm), estableciendo un grupo intervención (Pipeline™) de 40 pacientes pareado en una proporción 1:4 con un grupo control (*coils* asistidos con *stent*) de 160 pacientes. No se identificaron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones de ambos grupos, describiéndose una tasa de complicaciones relacionada con el procedimiento similar entre Pipeline™ frente a los *coils* (5,0% vs 3,0%; p=0,70), y ningún caso de mortalidad.

Un estudio del mismo grupo de Chalouhi y cols. (21) comparó el uso Pipeline™ (primera generación del dispositivo) con el uso aislado de *coils*, a partir de una muestra de 80 pacientes, pareados en grupos 1:1 con un tamaño muestral de 40 pacientes en cada grupo. Se describieron complicaciones relacionadas con el procedimiento similares en ambos grupos (5,0% vs 2,5%; p=0,50), no se describieron roturas durante el procedimiento, ni mortalidad asociada en ninguno de los grupos.

Se identificaron otros 2 estudios comparativos, que evaluaron el uso de Pipeline™ frente a *coils* en el tratamiento de aneurismas pequeños y medianos (22, 23). En ninguno de los estudios se especificó la generación de dispositivo Pipeline™ utilizado.

El primer estudio de cohortes retrospectivo, comparó el tratamiento de aneurismas pequeños (≤ 7 mm) y muy pequeños (≤ 3 mm) con Pipeline™ (n=77), *coils* (n=51) y *coils* asistidos con *stent* (n=281) (22). Se recogieron problemas durante la colocación de Pipeline™ en 3 pacientes (3,9%), 2 casos por malposición del dispositivo y 1 caso por despliegue incompleto. Este último se acompañó de un episodio de isquemia y oclusión de la arteria carótida interna al 3^{er} día postoperatorio. En general, la incidencia de problemas técnicos fue mayor con Pipeline™ respecto a *coils* y *coils* asistidos con *stent* (4,8% vs 2,0% vs 1,1%; p=0,100), así como la incidencia de complicaciones asociadas con el procedimiento (11,1% vs 9,8% vs 6,1%; p=0,281). Se refirió un único caso de mortalidad, en el grupo Pipeline™ (1,8%; p=0,292), y ningún caso en los otros dos grupos. La asociación con otras complicaciones fue mayor en el grupo de *coils* frente Pipeline™ y *coils* asistidos con *stent* (4,2% vs 1,8% vs 0,8%; p=0,099).

El segundo estudio de cohortes, comparó el tratamiento de aneurismas pequeños (<10mm) con Pipeline™ (n=135) frente *coils* asistidos con *stent* (n=30) (23). La incidencia de complicaciones tromboembólicas fue mayor con Pipeline™ frente *coils* asistidos con *stent* (4,2% vs 0,0%; p=0,24), así como la incidencia de complicaciones hemorrágicas (3,5% vs 0,0%; p=0,28). En el mismo estudio, se aplicó el método de emparejamiento por puntaje de propensión (*Propensity Score Matching*) para comparar dos cohortes de 23 pacientes para cada opción de tratamiento. En este segundo análisis no se observaron diferencias en la incidencia de complicaciones tromboembólicas (0,0% vs 0,0%), mientras que las complicaciones hemorrágicas fueron mayores en el grupo Pipeline™ (4,4% vs 0,0%; p=0,31). Ninguna de las diferencias encontradas fue estadísticamente significativa.

Se identificaron otras 3 series de casos que describieron los resultados del uso de Pipeline™ en el tratamiento de aneurismas de pequeño tamaño (<10mm). En ninguna de las series de casos se concretó la generación de Pipeline™ utilizada:

1. Serie de 100 pacientes con aneurismas ≤ 7 mm: No se describieron problemas en la colocación del dispositivo, refirió complicaciones asociadas al procedimiento en el 3,0% de los pacientes (1 caso de origen hemorrágico y 2 de origen tromboembólico), no se describieron eventos hemorrágicos diferidos ni de mortalidad (24).
2. Serie de 117 pacientes con aneurismas ≤ 7 mm: Se describieron complicaciones sintomáticas relacionadas con el procedimiento en el 6% de los casos, complicaciones tromboembólicas en el 8,5%, complicaciones neurológicas, en general, en el 15,4% de los pacientes y complicaciones relacionadas con el procedimiento, en general, en el 17,4% de los casos. Entre los factores asociados con un mayor riesgo de complicaciones se incluyó un tamaño de aneurisma <4mm, necesidad de angioplastia asociada al uso del dispositivo Pipeline™, y tratamiento simultáneo de múltiples aneurismas (25).
3. Serie de 124 pacientes: Se describió una incidencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento del 3,3% y una mortalidad del 0,0% (26).
4. Serie de 23 casos de aneurisma pequeño tratados con diversores de flujo (15 tratados con Pipeline™ Flex): Se recogió una incidencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento del 17,4% (13,3% en el subgrupo de Pipeline™ Flex) (27).

Adicionalmente, se identificó una RS sobre el uso de la tercera generación del dispositivo Pipeline™ Flex with Shield Technology™. Aunque en estos estudios se trataron aneurismas de todo tamaño, la mayoría (76%) fueron pequeños (<10mm). Se estimó una tasa de mortalidad del 0,8% (IC95%: 0,1% a 1,9%), una tasa de morbilidad asociada del 5,8% (IC95%: 3,9% a 8,1%), una tasa de eventos isquémicos del 6,3% (IC95%: 3,2% a 10,2%) y una tasa de eventos isquémicos graves de 1,2% (IC95%: 0,1% a 3,2%) (28).

Los estudios identificados que evaluaron el uso de la tecnología en el tratamiento de aneurismas pequeños no especificaron la generación del dispositivo Pipeline™ utilizado, salvo el estudio Cagnazzo y cols. (27). Así mismo, destacar que, aunque la tecnología Pipeline™ Flex es una nueva generación de la tecnología Pipeline™ con una autorización inicial por parte de la FDA en 2015 para uso en aneurismas grandes y gigantes de la arteria carótida, ampliada a aneurismas pequeños y medianos en 2019, el uso del dispositivo “fuera de indicación” para múltiples regiones vasculares intracraneales, así como para aneurismas de todo tipo de tamaño, está bastante extendido (3).

En general, los estudios comparativos con otras tecnologías como el uso de *coils* describieron una mayor proporción de complicaciones, tanto tromboembólicas como hemorrágicas en el grupo de Pipeline™, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La incidencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento presentó un rango de 3,0% al 13,3%, las complicaciones tromboembólicas del 2,0% al 8,5%, las complicaciones hemorrágicas del 1,0% al 3,5%, una mortalidad entre el 0,0% al 1,8%, y una morbilidad general entre el 2,4% al 15,4%.

En marzo de 2020 se emitió una alerta de vigilancia de productos sanitarios por parte de la FDA y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para la retirada de determinadas referencias y lotes de los dispositivos de embolización Pipeline™ Flex y Pipeline™ Flex with Shield Technology™, por la posibilidad de que el dispositivo se fracture en su sección distal durante el uso, debido a que presentan debilidad en una unión, pudiendo desprenderse la porción distal y ocasionar lesiones en el paciente. Esta alerta seguía vigente en agosto de 2021 (29).

Eficacia/Efectividad

El principal resultado de eficacia sobre el uso de Pipeline™ y Pipeline™ Flex se refiere al porcentaje de pacientes que presentan oclusión completa y oclusión significativa (>50%) del aneurisma tratado. Otros resultados de eficacia incluyen el estado general de acuerdo a la escala mRS y la tasas de reintervención de la arteria parental.

Los primeros resultados de efectividad sobre el uso de Pipeline™ en aneurismas grandes y gigantes del estudio PUFSS evidenciaron una tasa de oclusión del aneurisma del 73,8% a los 6 meses, del 86,8% a los 12 meses (15), del 92,1% a los 36 meses y en el 95,2% a los 5 años tras el procedimiento (16). A partir de ahí, el uso de Pipeline™ y Pipeline™ Flex como alternativa de tratamiento endovascular frente al uso de *coils* asistidos se generalizó.

El estudio PREMIER describió una efectividad para la oclusión completa del aneurisma del 76,8% al año del procedimiento, con un mRS <2 (asintomático o sin incapacidad significativa, siendo capaz de realizar actividades laborales y sociales) en el 98,6% de los pacientes, siendo precisa la reintervención en el 2,8% (4/141) de los casos tras 1 año de seguimiento (19).

La primera RS que evaluó el uso de Pipeline™ en aneurismas pequeños estimó una tasa de oclusión completa del 84,2% (IC95%: 80,3 a 87,8%) a los 6 meses (17), mientras que la segunda RS reflejó una tasa de oclusión completa del 74,6% (IC95%: 66,8 a 81,7%) los primeros 12 meses tras el procedimiento (18).

Respecto a los estudios comparativos:

1. El primer estudio que comparó el uso de Pipeline™ (n=40) frente a *coils* asistidos con *stents* (n=160), estimó una efectividad para la oclusión completa de los aneurismas pequeños y medianos (<10mm) del grupo de Pipeline™ frente al comparador (80,0% vs 70,0%; p=0,20). La recurrencia del aneurisma fue mayor en el grupo de *coils* asistidos por *stent* (8,1%) vs ningún caso en el grupo Pipeline™. No hubo diferencias en la probabilidad de reintervención entre el grupo de Pipeline™ y el comparador (10% vs 9%; p=0,80). Tampoco hubo diferencias en las puntuaciones mRS favorables (0 a 2 puntos: 100% vs 99%; p=0,90 y 0 a 1 puntos: 95% vs 96%; p=0,90) (20).

2. El segundo estudio comparando el uso de Pipeline™ (n=40) frente a *coils* (n=40), describió una tasa de oclusión completa entre los 10 y 22 meses mayor en el grupo Pipeline™ (70,0% vs 47,5%; p=0,04). En el análisis multivariante, el uso del divisor de flujo fue el único factor asociado a una mayor probabilidad de oclusión completa (odds ratio, OR = 2,6; IC95%: 1,03 a 6,7; p= 0,04). No hubo casos de recurrencia, aunque el grupo de *coils* presentó una mayor proporción de reintervenciones (32,5% vs 5,5%; p=0,003). Todos los pacientes presentaron un mRS favorable (puntuación 0 a 2) a 6 semanas de seguimiento (21).
3. El estudio que comparó Pipeline™ (n=77), *coils* (n=51) y *coils* asistidos con *stent* (n=281) recogió una tasa de oclusión completa a los 3 meses del 75,9%, quedando como aneurisma residual el 17,2%. El uso de *coils* con *stent* presentó mayor tasa de oclusión (94,0%) respecto a Pipeline™ (75,9%) y el uso asilado de *coils* (75,8%); p<0,001. No hubo diferencias en el tiempo de duración del procedimiento (127,2±62,8 vs 115,0±37,1 vs 112,8±40,6 minutos; p=0,322). En el caso de aneurismas múltiples la duración de la intervención fue menor en el grupo Pipeline™ que con el uso de *coils* (122,7±57,4 vs 157,5±22,2 minutos; p=0,060), así como la tasa de oclusión completa (80,0% vs 50,0% vs 66,7%; p>0,050) (22).
4. El último estudio que comparó Pipeline™ (n=135) frente *coils* asistidos con *stent* (n=30) describió una tasa de oclusión completa similar en ambos grupos (78,2% vs 78,1%). Tras un seguimiento de 16,3 meses, el 97,5% de los pacientes presentaron un mRS favorable (0 a 2 puntos), con una tasa de reintervención del 6,4% que no difirió entre grupos (p=0,46). En el análisis mediante Emparejamiento por Puntaje de Propensión las tasas de oclusión fueron similares entre ambos grupos (82,6% vs 87%; p=0,68), con unos costes de reintervención que presentaron diferencias no significativas (18.515,1\$ vs 16.178,1\$; p=0,90) (23).

Respecto a las series de casos:

1. En la serie de 100 pacientes con aneurismas de ≤ 7 mm, el éxito en la colocación del dispositivo fue del 100%. Tras un seguimiento medio de 6,3 meses el 72,0% de los aneurismas presentaron una oclusión completa, el 13,0% presentaron una oclusión parcial, y el 15% presentaron una oclusión incompleta. En el caso de aneurismas no rotos esta tasa fue del 83%, mientras que en los aneurismas rotos esta tasa fue del 75,0% (24).
2. En la serie de 117 pacientes con aneurismas de ≤ 7 mm, la tasa de oclusión completa a los 6 meses fue del 78,1%, frente al 6,7% de oclusión parcial y 15,2% de oclusión incompleta. Se reintervino el 2% de los pacientes (25).
3. En la serie de 124 pacientes, el 60,0% de los pacientes presentaron oclusión completa del aneurisma en el primer año de seguimiento, hasta el 80,0% al final de un seguimiento medio de 8,5 meses. Un análisis multivariable evidenció que un diámetro menor del *stent* Pipeline™ (OR=0,30; p=0,008) y la ausencia de ramas de incorporación en la proximidad del aneurisma (OR=0,15; p<0,01) fueron factores predictores de una mayor probabilidad de oclusión del aneurisma (26).
4. En la serie de 23 casos de aneurisma pequeño tratados con diversores de flujo (15 tratados con Pipeline™ Flex), la oclusión completa ocurrió en el 71,0% de los aneurismas, y la oclusión parcial en el 8,0% de los casos, tras un seguimiento medio de 14 meses (rango 8 a 30 meses). No se realizaron reintervenciones pese a la oclusión incompleta (27).

Por otro lado, en la RS que evaluó el uso de Pipeline™ Flex with Shield Technology™ la tasa de oclusión completa fue del 82,7% (IC95%: 73,4 a 90,4%) a los 6 meses y del 83,2% (IC95%: 75,8 a 89,6%) a los 12 meses. Junto a una tasa de éxito en la colocación del dispositivo del 99,2% (IC95%: 97,2 a 100%) (30).

En general, los resultados de eficacia son satisfactorios, con tasas de oclusión completa >70% en todas las series, y valores de mRS favorable (0 a 2 puntos) >95%. Al comparar con los *coils*, Pipeline™ es superior al uso aislado de *coils*, no así al uso de *coils* asistidos con *stent*, existiendo discrepancias entre los distintos estudios, siendo superior en 2 estudios (20, 21), inferior en 1 estudio (22), y sin diferencias en el último (23).

Evaluación económica

Se identificaron dos estudios de evaluación económica y un póster que analizaron el coste-efectividad del uso de Pipeline™.

El póster recogía un análisis coste-efectividad que comparó el uso de Pipeline™ Embolization Device frente al uso de *coils* asistidos con *stent* o clipaje en el tratamiento de aneurismas de distinto tamaño. Estableciendo un umbral de razón coste-efectividad incremental (RCEI) de 19.494\$/años de vida ajustados por calidad (AVAC) (equivalente a 16.486,11€ en 2021), Pipeline™ Embolization Device era la alternativa dominante respecto *coils* asistidos con *stent* en el tratamiento de aneurismas gigantes, grandes y medianos, y coste-efectivo (por debajo del umbral RCEI) para aneurismas pequeños. Respecto al clipaje neuroquirúrgico, Pipeline™ Embolization Device también supuso una alternativa coste-efectiva en el tratamiento de aneurismas gigantes y grandes (31).

Los otros dos estudios realizaron un modelo de Markov para evaluar el coste-utilidad de Pipeline™ Embolization Device frente al uso de *coils* asistidos con *stent* en el tratamiento de aneurismas pequeños y medianos (<10mm). Los costes totales asignados a Pipeline™ Embolization Device fueron de 14.165\$ (equivalente a 9.630,32€ en 2021) frente a 24.200\$ (equivalente a 16.452,78€ en 2021) de los *coils* (11). En todos los escenarios planteados Pipeline™ Embolization Device fue la alternativa dominante frente a los *coils*, siendo la estrategia más coste-efectiva en el 95,03% de las iteraciones del análisis probabilístico.

En el análisis de sensibilidad, una tasa de reintervención superior al 49% para Pipeline™ Embolization Device fue el único factor que ocasionó que los *coils* fuesen la estrategia más eficiente. Los *coils* también supusieron la alternativa más eficiente cuando el precio del tratamiento con Pipeline™ Embolization Device ascendió a 73.000\$ (equivalente a 49.630,29€ en 2021). El segundo estudio además incorporó el uso aislado de *coils* como tercera alternativa. Para un horizonte temporal de por vida, la utilidad del uso de Pipeline™ Embolization Device fue superior (17,48 AVAC) respecto al uso aislado de *coils* (17,44 AVAC) y *coils* asistidos con *stent* (17,36 AVAC). En ambos estudios, Pipeline™ se presentó como la alternativa de tratamiento más coste-efectiva en la mayoría de los escenarios (11, 32). No se han identificado estudios de evaluación económica de las nuevas generaciones de Pipeline™ Flex.

Impactos

Impacto en salud

El uso de diversores de flujo surge como alternativa del tratamiento de los aneurismas de cuello ancho, con independencia del tamaño, en aquellos pacientes seleccionados que no cumplen criterios para tratamiento endovascular con *coils*. Los hallazgos de seguridad y efectividad indican que puede ser una buena alternativa de tratamiento con *coils*, especialmente cuando estos se utilizan de forma aislada sin el uso de *stent*, o en el caso de intervenir múltiples aneurismas.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

Es importante que los pacientes sean informados y aconsejados sobre el procedimiento, sus potenciales riesgos y beneficios. Las limitaciones en la evidencia requieren que se evalúe cada caso de manera individualizada, en sesión multidisciplinar, para que pueda ofrecerse a cada paciente la opción terapéutica más eficaz y segura disponible para su caso concreto.

Impacto económico de la tecnología

Se han identificado tres estudios con información económica sobre el uso de Pipeline™ Flex Embolization Device en comparación con el uso de *coils* con y sin *stent* (11, 32), y frente a clipaje quirúrgico (31) en aneurismas pequeños y medianos. Los costes totales atribuidos a Pipeline™ Flex Embolization Device fueron de 9.630,32€ (14.165\$ en 2018) (11). En todos los estudios, Pipeline™ se presentó como la alternativa de tratamiento más coste-efectiva en la mayoría de los escenarios (11, 31, 32). Aunque la evidencia disponible es atribuible a Pipeline™ Flex Embolization Device, son esperables hallazgos similares para las nuevas generaciones de Pipeline™.

Difusión e introducción esperadas de la tecnología

Un reciente estudio, que analizó la opinión de 227 expertos neurorradiólogos sobre el manejo de los aneurismas de pequeño y/o mediano tamaño, estableció que hasta un 44,5% de los encuestados estuvieron de acuerdo en el tratamiento rutinario de los aneurismas pequeños (mediante clipaje o *coils*) aunque no abordó el uso de diversores de flujo (33).

Otra reciente encuesta a 106 expertos clínicos (neurocirujanos, neurorradiólogos, neurólogos), recogió que para aneurismas muy pequeños (<5mm) entre el 87,7% de los encuestados favorecieron el seguimiento conservador de rutina, mientras que el 3,8% apostaron por tratamiento intervencionista de rutina, y el 8,5% consideraron solo el seguimiento y tratamiento de aquellos aneurismas de riesgo. Para aneurismas pequeños (5 a 7mm) el seguimiento conservador de rutina se redujo al 20,8% de los encuestados, mientras que el tratamiento intervencionista ascendió al 73,6%, de los encuestados, y el 5,6% consideró solo el seguimiento y tratamiento de aquellos aneurismas de riesgo. No entraron a valorar el tipo de tecnología utilizada para el tratamiento intervencionista (34).

Finalmente, otra encuesta a 211 especialistas en neurocirugía, neurorradiología y neurología recogió que la mayoría de los profesionales recomendaron el abordaje endovascular (>70% de los encuestados), tanto para el manejo de aneurismas rotos como sin romper. Mientras que según la localización, el 51% de los encuestados primó el uso de diversores de flujo en aneurismas de la arteria carótida interna, entre un 47 al 55% primó el uso de *coils* para los aneurismas de cuello ancho de la arteria comunicante anterior, comunicante posterior y cerebelosa inferior posterior, el 42% eligió los *coils* asistidos con *stent* como primera opción para el tratamiento de aneurismas de arteria basilar, y el 67% recomendó el clipaje quirúrgico para los aneurismas en la bifurcación de la arteria cerebral media. En esta encuesta no se abordó el manejo según el tamaño del aneurisma (35).

En general, el uso de diversores de flujo, y en concreto el uso de Pipeline™ Flex como dispositivo preponderante, parece establecido en el tratamiento de aneurismas complejos grandes y gigantes de cuello ancho de la arteria carótida interna. Su uso en aneurismas pequeños y medianos, así como en otras localizaciones vasculares, puede resultar limitada al competir con otras alternativas de tratamiento como el uso de *coils* con *stent*.

Aunque esta tecnología presenta unos niveles aceptables de seguridad y efectividad a medio plazo, son precisos más estudios a largo plazo y comparativos con otras alternativas de tratamiento, incluyendo otros modelos de diversores de flujo. Su difusión es esperable, siendo preferible su uso bajo un protocolo de investigación, en el que se cumplan con unos criterios de inclusión y exclusión definidos, se informe a los pacientes del procedimiento y los potenciales riesgos y beneficios, y se realice un seguimiento ajustado de la aparición de EA.

Este seguimiento puede resultar también fundamental de cara a perfilar mejor las indicaciones de uso de diversores de flujo, en general, y del uso de Pipeline™ Flex, en particular.

Recomendaciones e investigación en curso

Guías y directrices

De acuerdo con las guías de práctica clínica de la American Heart Association/American Stroke Association, las técnicas de derivación de flujo endoluminal representan una estrategia de tratamiento que puede ser considerada en casos cuidadosamente seleccionados (Clase IIb; Nivel de evidencia B) y utilizadas de acuerdo a las autorizaciones de la FDA (Clase IIa; Nivel de evidencia C) (36). Estas recomendaciones son de hace más de 5 años, no habiéndose identificado nuevas recomendaciones respecto al uso de esta tecnología.

Por su parte, la guía de tecnologías médicas de NICE (12), recomendó su uso en pacientes con aneurismas intracraneales complejos gigantes o grandes, no adecuados para cirugía, y candidatos para la colocación de *coils* asistidos con *stents*, en los que fuese necesario un gran número de *coils*. En dicho informe se estimó que el uso de Pipeline™ sería coste-efectivo en comparación con que fuese necesaria la inserción de 34 o más *coils*. No estableciendo recomendaciones respecto a los aneurismas de pequeño/mediano tamaño.

Esta limitación en las guías de práctica clínica lleva a la conclusión de que es necesario seguir investigando, por lo que el uso de los diversores de flujo, y en concreto de Pipeline™ Flex, debería realizarse en un contexto controlado, bajo un estricto protocolo de selección y seguimiento cuidadoso de los pacientes.

Investigación en curso

Se han identificado 5 estudios en distintas fases de desarrollo evaluando el uso de los distintos modelos de Pipeline™ en el tratamiento de aneurismas cerebrales (aneurismas de pequeño/mediano tamaño o en los que no se especifica el tamaño):

- EvaLuate EndoVascular Treatment of Acutely Ruptured Shallow Intradural Aneurysms With the Pipeline™ Flex Embolization Device With Shield TEchnology™ (ELEVATE) (ELEVATE). NCT04391803. Sponsor: Medtronic Neurovascular Clinical Affairs. Reclutando. *Finalización estimada Mayo 2024.*

- Pipeline™ Vantage Embolization Device With Shield Technology™ for Wide-Necked Intracranial Aneurysms (ADVANCE) (ADVANCE). NCT03873714. Sponsor: Medtronic Neurovascular Clinical Affairs. Activo, aún sin reclutamiento. *Finalización estimada Marzo 2024.*
- Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Analysis for Prognosis of Intracranial Dissecting Aneurysm With Intramural Hematoma After Endovascular Treatment (DEMAT). NCT03940859. Sponsor: Beijing Neurosurgical Institute. Reclutando. *Finalización estimada Diciembre 2021.*
- Safety and Clinical Effectiveness of Pipeline™ Shield Devices for Intracranial Aneurysms (SCOPE-AUS). NCT03815149. Sponsor: Gold Coast Hospital and Health Service. Reclutando. *Finalización estimada Septiembre 2020.*
- Post Market Multi-Center Retrospective Research on Embolization of Intracranial Aneurysms With Pipeline Embolization Device in China (PLUS). NCT03831672. Sponsor: Beijing Neurosurgical Institute. Estatus desconocido. *Finalización estimada Junio 2019.*

Puntos clave

- Pipeline™ Flex Embolization Device es una tecnología de uso terapéutico para tratamiento endovascular del aneurisma cerebral complejo de cuello ancho de la arteria carótida interna distal. Supone la segunda generación del dispositivo Pipeline™ Embolization Device. Su indicación de uso se ha ampliado de aneurismas grandes o gigantes, a aneurismas pequeños o medianos.
- Los estudios disponibles evidencian un número de EA que varía entre el 2% y el 8% en caso de complicaciones trombo-isquémicas, 0,05% a 1,8% en complicaciones hemorrágicas, y del 3,0% al 13,3% en complicaciones relacionadas con el procedimiento, sin diferencias estadísticamente significativas en el número de EA en los estudios comparativos entre Pipeline™ frente al uso de *coils*, aunque estos son mayores en los grupos de Pipeline™ que en los grupo control. La efectividad del dispositivo refleja tasas de oclusión completa del aneurisma que oscilan entre el 70% y 90% a un año de seguimiento. En los estudios comparativos Pipeline™ se muestra superior al uso aislado de *coils*, mientras que los resultados son dispares frente a *coils* asistidos con *stent*. Los estudios de coste-efectividad describen el uso de Pipeline™ como la mejor alternativa en la mayoría de los escenarios comparado con el uso de *coils* (espirales de platino) con y sin *stent*.
- La mayor parte de la evidencia disponible respecto al uso de Pipeline™ en aneurismas de pequeño y mediano tamaño no especifica la generación del dispositivo utilizado (Pipeline™ Embolization Device o Pipeline™ Flex Embolization Device). No obstante, los hallazgos de seguridad y efectividad indican que puede ser una buena alternativa de tratamiento con *coils*, especialmente cuando estos se utilizan de forma aislada, o en el caso de intervenir múltiples aneurismas.
- El uso de la tecnología Pipeline™ Flex parece establecido en el tratamiento de aneurismas complejos grandes y gigantes de cuello ancho, particularmente de la arteria carótida interna. Sin embargo, su uso en aneurismas pequeños y medianos, así como en otras localizaciones vasculares, resulta más limitada.

- En base a la evidencia actual, su difusión es esperable, no obstante, es preferible mantener su uso bajo un protocolo estricto, en el que se cumpla con unos criterios de inclusión y exclusión definidos, se informe a los pacientes del procedimiento y de los potenciales riesgos y beneficios, y se realice un seguimiento ajustado de la aparición de EA.

Bibliografía

1. U.S. Food and Drug Administration (FDA). PMA P100018/S015: FDA Summary. Pipeline Flex Embolization Device, intracranial aneurysm flow diverter. 2019. [Último acceso: 20/08/2021. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100018S015>.]
2. Dholakia R, Sadasivan C, Fiorella DJ, Woo HH, Lieber BB. Hemodynamics of Flow Diverters. *J Biomech Eng.* 2017;139(2).
3. Shin DS, Carroll CP, Elghareeb M, Hoh BL, Kim BT. The Evolution of Flow-Diverting Stents for Cerebral Aneurysms; Historical Review, Modern Application, Complications, and Future Direction. *J Korean Neurosurg Soc.* 2020;63(2):137-52.
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). K190049: FDA Summary. Sim&Size, Software For Visualization Of Vascular Anatomy And Intravascular Devices. 2019. [Último acceso: 20/08/2021. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K190049>.]
5. Banguero-Gutierrez A. Eficacia de los "Flow diverter" en el tratamiento de los aneurismas cerebrales complejos. Facultad de Medicina y Odontología: Universidad de Santiago de Compostela; 2014.
6. Zhao J, Lin H, Summers R, Yang M, Cousins BG, Tsui J. Current Treatment Strategies for Intracranial Aneurysms: An Overview. *Angiology.* 2018;69(1):17-30.
7. Schievink WI. Intracranial Aneurysms. *N Engl J Med.* 1997;336(1):28-40.
8. Meilan Martinez A, Murias Quintana E, Gil Garcia A, Vega Valdes P, Saiz Ayala A. [Assisted techniques for the endovascular treatment of complex or atypical cerebral aneurysms]. *Radiologia.* 2013;55(2):118-29.
9. Hemphill JC, III, Smith WS, Gress DR. Hemorragia subaracnoidea. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison Principios de Medicina Interna*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
10. Roquer J, Cuadrado-Godia E, Guimaraens L, Conesa G, Rodríguez-Campello A, Capellades J, et al. Short- and long-term outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2020;95(13):e1819-e29.

11. Malhotra A, Wu X, Brinjikji W, Miller T, Matouk CC, Sanelli P, et al. Pipeline Endovascular Device vs Stent-Assisted Coiling in Small Unruptured Aneurysms: A Cost-Effectiveness Analysis. *Neurosurgery*. 2019;85(6):E1010-e9.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pipeline Flex embolisation device with Shield Technology for the treatment of complex intracranial aneurysms. 2012 (updated 2019). [Último acceso: 25/08/2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg10>.]
13. Texakalidis P, Bekelis K, Atallah E, Tjoumakaris S, Rosenwasser RH, Jabbour P. Flow diversion with the pipeline embolization device for patients with intracranial aneurysms and antiplatelet therapy: A systematic literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;161:78-87.
14. Murthy SB, Shah S, Venkatasubba Rao CP, Bershady EM, Suarez JI. Treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *J Clin Neurosci*. 2014;21(1):6-11.
15. Becske T, Kallmes DF, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology*. 2013;267(3):858-68.
16. Becske T, Brinjikji W, Potts MB, Kallmes DF, Shapiro M, Moran CJ, et al. Long-Term Clinical and Angiographic Outcomes Following Pipeline Embolization Device Treatment of Complex Internal Carotid Artery Aneurysms: Five-Year Results of the Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms Trial. *Neurosurgery*. 2017;80(1):40-8.
17. Yao X, Ma J, Li H, Shen H, Lu X, Chen G. Safety and efficiency of flow diverters for treating small intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2017;45(1):11-21.
18. Fiorella D, Gache L, Frame D, Arthur AS. How safe and effective are flow diverters for the treatment of unruptured small/medium intracranial aneurysms of the internal carotid artery? Meta-analysis for evidence-based performance goals. *J Neurointerv Surg*. 2020;12(9):869-73.
19. Hanel RA, Kallmes DF, Lopes DK, Nelson PK, Siddiqui A, Jabbour P, et al. Prospective study on embolization of intracranial aneurysms with the pipeline device: the PREMIER study 1 year results. *J Neurointerv Surg*. 2020;12(1):62-6.
20. Chalouhi N, Starke RM, Yang S, Bovenzi CD, Tjoumakaris S, Hasan D, et al. Extending the indications of flow diversion to small, unruptured, saccular aneurysms of the anterior circulation. *Stroke*. 2014;45(1):54-8.
21. Chalouhi N, Daou B, Barros G, Starke RM, Chitale A, Ghobrial G, et al. Matched Comparison of Flow Diversion and Coiling in Small, Noncomplex Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*. 2017;81(1):92-7.

22. Zhang Y, Zhang Y, Guo F, Liang F, Yan P, Liang S, et al. Treatment of Small and Tiny Aneurysms Before and After Flow Diversion Era: A Single Center Experience of 409 Aneurysms. *World Neurosurg.* 2018;116:e386-e93.
23. Salem MM, Ravindran K, Enriquez-Marulanda A, Ascanio LC, Jordan N, Gomez-Paz S, et al. Pipeline Embolization Device Versus Stent-Assisted Coiling for Intracranial Aneurysm Treatment: A Retrospective Propensity Score-Matched Study. *Neurosurgery.* 2020;87(3):516-22.
24. Chalouhi N, Zanaty M, Whiting A, Yang S, Tjoumakaris S, Hasan D, et al. Safety and efficacy of the Pipeline Embolization Device in 100 small intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2015;122(6):1498-502.
25. Griessenauer CJ, Ogilvy CS, Foreman PM, Chua MH, Harrigan MR, He L, et al. Pipeline embolization device for small intracranial aneurysms: Evaluation of safety and efficacy in a multicenter cohort. *Neurosurgery.* 2017;80(4):579-87.
26. Kole MJ, Miller TR, Cannarsa G, Wessell A, Jones S, Le E, et al. Pipeline embolization device diameter is an important factor determining the efficacy of flow diversion treatment of small intracranial saccular aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2019;11(10):1004-8.
27. Cagnazzo F, Fanti A, Lefevre P-H, Derraz I, Dargazanli C, Gascou G, et al. Distal anterior cerebral artery aneurysms treated with flow diversion: experience of a large-volume center and systematic review of the literature. *J Neurointerv Surg.* 2021;13(1):42-8.
28. Li Y, Kim J, Ahmed A. Effect of aneurysm morphologic parameters on occlusion rates following pipeline embolization. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;183:105395.
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Alerta de Vigilancia de Productos Sanitarios - Dispositivo de embolización Pipeline Flex™ y Pipeline Flex™ con Shield Technology. 2021 [Último acceso: 25/08/2021]. Disponible en: <https://sinaem4.aemps.es/alertas/documentos/ksL58eM56kY>.
30. Li YL, Roalfe A, Chu EYL, Lee R, Tsang ACO. Outcome of Flow Diverters with Surface Modifications in Treatment of Cerebral Aneurysms: Systematic Review and Meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021;42(2):327-33.
31. Pabon B, Tellez J, Arcos J, Jones K, Valencia J. PCV19 Cost-Effectiveness Analysis of the Pipeline Embolization Device (PED) Compared with Stent Assisted Coiling and Neurosurgical Clipping for Treatment of Intracranial Aneurysms in Colombia. *Value Health.* 2021;24:S70.
32. Malhotra A, Wu X, Miller T, Matouk CC, Sanelli P, Gandhi D. Comparative effectiveness analysis of Pipeline device versus coiling in unruptured aneurysms smaller than 10 mm. *J Neurosurg.* 2019;132(1):42-50.

33. Malhotra A, Wu X, Geng B, Hersey D, Gandhi D, Sanelli P. Management of Small Unruptured Intracranial Aneurysms: A Survey of Neuroradiologists. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39(5):875-80.
34. Salih M, Harris D, Moore J, Thomas A, Ogilvy CS. Current Management of Small Unruptured Intracranial Aneurysms in the United States: Results of a National Survey. *World Neurosurg.* 2021;146:e631-e8.
35. Fargen KM, Soriano-Baron HE, Rushing JT, Mack W, Mocco J, Albuquerque F, et al. A survey of intracranial aneurysm treatment practices among United States physicians. *J Neurointerv Surg.* 2018;10(1):44-9.
36. Thompson BG, Brown RD, Jr., Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockroft KM, Connolly ES, Jr., et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(8):2368-400.

Anexo I. Búsqueda bibliográfica

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

1. BIBLIOTECA COCHRANE (WILEY)
 - #1 (aneurysm* NEAR/4 (small OR medium)):ti,ab,kw
 - #2 pipeline:ti,ab,kw
 - #3 ped:ti,ab,kw
 - #4 (flow NEAR/2 diver*):ti,ab,kw
 - #5 #2 OR #3 OR #4
 - #6 #1 AND #5

Bases de datos generales

1. MEDLINE (PUBMED)
 - 1 (aneurysm* adj5 (small or medium)).ti,ab,kw
 - 2 pipeline.ti,ab,kw
 - 3 PED.ti,ab,kw
 - 4 (Flow adj2 diver*).ti,ab,kw.
 - 5 2 or 3 or 4
 - 6 1 and 5
 - 7 limit 6 to (humans and yr="2018 -Current")
2. EMBASE
 - #1 (aneurysm* NEAR/5 (small OR medium)):ti,ab,kw
 - #2 'pipeline embolization device'/exp
 - #3 pipeline:ti,ab,kw
 - #4 ped:ti,ab,kw
 - #5 (flow NEAR/2 diver*):ti,ab,kw
 - #6 #2 OR #3 OR #4 OR #5
 - #7 #1 AND #6
 - #8 #1 AND #6 AND [1-6-2018]/sd NOT [1-7-2021]/sd

Bases de datos de ensayos clínicos

1. CLINICAL TRIALS.ORG
pipeline flex OR pipeline | Aneurysm, Brain
2. INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY
PLATFORM (ICTRP)
pipeline flex AND Aneurysm

