

STENT VASCULAR INTRACRANEAL CON METAL DESNUDO/BARE- METAL INTRACRANEAL VASCULAR STENT

Evaluación de Tecnología Sanitaria Versión 01. julio, 2023

*Comisión de Excelencia en cirugía cardiovascular y
Comisión de Excelencia en neurocirugía*

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN
CENTRO DE EVIDENCIA, INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN PARA LAS
DECISIONES EN SALUD

Grupo desarrollador**Equipo Temático**

Claudia Guevara
Odontólogo MSc
Instituto Global de Excelencia Clínica

Aura Gutiérrez
Médico Epidemiólogo MSc
Instituto Global de Excelencia Clínica

Aval

Comisión de Excelencia en cirugía cardiovascular.

Comisión de Excelencia en neurocirugía.

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global de Excelencia Clínica – IGEC no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Guevara C, Gutiérrez A. Instituto Global de Excelencia Clínica, Keralty. Bobina de embolización neurovascular/Neurovascular Embolization Coils. Versión 01. Julio, 2023.

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, los lineamientos aquí consolidados deben ser adaptadas o ajustadas conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty. Es un documento vivo que irá evolucionando conforme a la emergencia de evidencia nueva.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global de Excelencia Clínica respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Clínica – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencias, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica garantiza una metodología rigurosa,

sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

Introducción	1
1. Búsqueda de la información	2
TABLA 1. Registros y aprobaciones de la FDA de empresas y sus productos.....	2
TABLA 2. Alertas sanitarias y medidas reglamentarias para marcas seleccionadas en los últimos 5 años.....	3
2. Extracción de datos	5
TABLA 3. Extracción de datos de estudios relacionados con productos sanitarios de la marca P64 (PHENOX P64).....	6
TABLA 4. Extracción de datos de estudios relacionados con productos sanitarios de la marca SILK +	10
TABLA 5. Tabla de Resúmenes de los estudios observacionales sobre SILK/SILK+	12
TABLA 6. Extracción de datos de estudios relacionados con productos sanitarios de la marca SURPASS EVOLVE	14
TABLA 7. Extracción de datos de estudios relacionados con productos sanitarios de la marca PIPELINE	17
TABLA 8. Extracción de datos de estudios nacional prospectivo de cohortes DIVERSIÓN, desviadores de flujo para aneurismas intracraneales	6
Análisis de resultados.....	9
Conclusiones.....	10
Referencias.....	12

Introducción

El aneurisma cerebral no roto se puede llegar a presentar hasta en un 6% de la población general, siendo un trastorno frecuente la gran mayoría de estos aneurismas resultan asintomáticos, sin embargo estos aneurismas pueden ser gravemente o peligrosos si no se tratan, parte del tratamiento de las aneurismas cerebrales está en las medidas de cribado e identificación precoz y las mejoras en la terapia endovascular han ofrecido estrategias sustitutivas para reducir los problemas de morbilidad y mortalidad asociados con la ruptura de un aneurisma intracraneal, por ello la implantación de un stent intracraneal es un tratamiento potencial para este tipo de patología (1).

El Stent vascular intracraneal con metal desnudo/ Bare-metal intracraneal vascular stent, es un dispositivo tubular no bioabsorbible generalmente destinado a ser implantado en la base o arteria principal de un aneurisma intracraneal (p. ej., aneurisma de cuello ancho situado en la base de una bifurcación) para facilitar la administración de embólicos para llenar el aneurisma, facilitar la coagulación dentro del aneurisma ralentizando el flujo de sangre hacia él y/o proporcionando soporte para una bobina de embolización neurovascular colocada dentro del aneurisma. Está hecho de metal sin recubrimiento [p. ej., aleación de níquel-titanio (Nitinol)] y se auto expande después de colocarse en el sitio de implantación y liberarse (p. ej., de un instrumento de administración dedicado). Pueden incluirse dispositivos desechables asociados con la implantación (2).

1. Búsqueda de la información

Para recopilar información sobre aprobación de stent vascular intracraneal con metal desnudo (Bare-metal intracraneal vascular stent en inglés), se realizó una búsqueda minuciosa en la Base de datos de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA por sus siglas en inglés), donde se encontró 836 referencias relacionados con stent vascular intracraneal con metal desnudo bajo la misma denominación genérica en 6 compañías diferentes, autorizadas por la FDA **Tabla 1**

TABLA 1. Registros y aprobaciones de la FDA de empresas y sus productos

Compañía	Registros	Nombres de productos relacionados
MicroTerapeutics Inc.	555 referencias	<ul style="list-style-type: none"> • PIPELINE (279) • Pipeline (186) • Pipeline™ Flex Embolization Device with Shield Technology™ (90) •
Stryker Corporation	152 referencias	<ul style="list-style-type: none"> • Surpass Evolve (55) • Neuroform Atlas (36) • Neuroform EZ 3(16) • Neuroform 3(16)
Microvention Inc	100 referencias	<ul style="list-style-type: none"> • LVIS (45) • Stent (29) • LVIS Jr. (22)
Medos Internacional Sarl	25 referencias	<ul style="list-style-type: none"> • CERENOVUS ENTERPRISE 2 (16)
Rapid Medical Ltd.	3 referencias	<ul style="list-style-type: none"> • Comeneci(3)
Covidien LP	1 referencia	<ul style="list-style-type: none"> • Pipeline (1)

Nota: elaboración propia a partir de National Library of Medicine. AccessGUDID: <https://accessgudid.nlm.nih.gov/> (3)

Buscando por denominaciones similares se encontraron registros sanitarios para Pipeline (2 registros últimos tres años) Surpass Evolve (1 registro hace 9 años), LVIS (1 hace un año).

Teniendo en cuenta las opciones disponibles que se vienen utilizando en Keralty: SILK, SURPASS EVOLVE, PHENOX P64, PIPELINE, se realizó una búsqueda de alertas sanitarias en las principales agencias sanitarias en los últimos cinco años con el

objetivo de identificar cualquier posible problema de seguridad, retirada de productos o acción reguladora asociada a estas marcas mediante la revisión de las bases de datos de Estados Unidos, Reino Unido, Francia y Colombia. Se recopiló información sobre cualquier alerta o advertencia relacionada con los productos de estas marcas **Tabla 2.**

TABLA 2. Alertas sanitarias y medidas reglamentarias para marcas seleccionadas en los últimos 5 años

Nombres de productos relacionados	Compañía	Alertas sanitarias	Resumen
SILK	BALT Extrusion SAS	1-ANSM Francia	En abril 2021 se detectó un error en las instrucciones de uso de referencias de SILKA Vista relacionados con los niveles de tolerancia de IRM, el cual fue aclarado por fabricante y corregido
PIPELINE Flex	Medtronic France SAS	1-ANSM Francia	<p>En Julio de 2021 el fabricante reportó una alerta de seguridad que conciernen lotes fabricados entre abril/octubre de 2019 y abril/mayo de 2020. Estos lotes se recogieron debido a un problema de funcionamiento del dispositivo relacionadas con una fractura del cable de empuje en la parte distal del sistema de administración en el momento de implantación. Se recibieron informes de 71 fracturas.</p> <p>Los eventos incluyen informes de diez (10) lesiones graves y dos (2) muertes, lo que llevo a recoger los productos y tomar medidas correctivas a este problema de funcionamiento.</p>

PIPELINE	Micro Thetapeutics Inc	11- MEDSUN	Entre abril 2018 a mayo 2023 se presentaron 11 reportes de seguridad relacionado a daños en el despliegue, no hay completa apertura, el dispositivo se defectuoso se deshilachó y se deformó en la implantación, todo lo anterior con consecuencias de posible daño al paciente y en dos casos se presenta muerte del paciente días después de la implantación
PIPELINE Flex embolization Device	Medtronic	1MHRA UK	<p>En Julio 2021 el fabricante recoge un grupo de lotes por cuanto un problema de funcionamiento del dispositivo relacionadas con una fractura del cable de empuje en la parte distal del sistema de administración en el momento de implantación. Se recibieron informes de 71 fracturas.</p> <p>Los eventos incluyen informes de diez (10) lesiones graves y dos (2) muertes, lo que llevo a recoger los productos y tomar medidas correctivas a este problema de funcionamiento</p>
Stent Silk Balt	Balt Extrusion SAS	1 INVIMA	En Noviembre de 2021 El fabricante informa que decidió incluir advertencias de seguridad y realizar la actualización de las instrucciones de uso de los dispositivos médicos referenciados, debido a un error en el valor SAR (Specific Absorption Rate), que imposibilita su uso con equipos de resonancia magnética, pues dicha situación podría ocasionar la presentación de

			eventos e incidentes adversos sobre los pacientes
PIPELINE EV3	Medtronic	3 INVIMA	Entre el año 2020 y 2021 se presentaron 3 alertas relacionadas con retiro de productos de ciertos lotes por problema de funcionamiento, que podían generar daños graves o muerte a pacientes. Otra Alerta actualización en sus instrucciones de uso (IFU) en la sección de Complicaciones Potenciales y Advertencias, debido a que los dispositivos de embolización referenciados tienen el potencial de fracturarse o separarse en la sección distal durante el avance o la retracción, a causa de sus límites de flexibilidad inherentes a su diseño, dicha situación conllevaría a retrasos en los procedimientos y la presentación de potenciales incidentes o eventos adversos sobre los pacientes.

Nota: elaboración propia a partir de INVIMA, MedSun, Agencia Nacional Francesa de Seguridad de los Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM), Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido (4-7)

2. Extracción de datos

La Comisión Nacional de Evaluación de Dispositivos Médicos y Tecnologías Sanitarias de Francia llevó a cabo una evaluación de estos productos sanitarios. Los siguientes estudios ofrecen una descripción y un análisis de los resultados relacionados **Tabla 3-8**.

La tabla proporcionada (**Tabla 3**) presenta los datos extraídos de cinco estudios relacionados con los dispositivos médicos P64 stent intracraneal auto expandible con liberación controlada (conocido como stent desviador de flujo PHENOX P64) indicados para el tratamiento de aneurismas intracraneales no rotos con un riesgo de rotura

espontánea superior al riesgo del procedimiento e inaccesibles a las terapias actuales (tratamiento endovascular mediante confinamiento en micro espiral, combinado o no con una técnica de ayuda a la colocación (endoprótesis intracraneales o uso de un balón temporal o tratamiento quirúrgico).

TABLA 3. Extracción de datos de estudios relacionados con productos sanitarios de la marca P64 (PHENOX P64)

Fabricante	Phenox GmbH (Alemania)
Marca	<ul style="list-style-type: none"> • P64
Indicaciones	Tratamiento de aneurismas intracraneales no rotos con un riesgo de rotura espontánea superior al riesgo del procedimiento e inaccesibles a las terapias actuales (tratamiento endovascular mediante confinamiento en micro espiral, combinado o no con una técnica de ayuda a la colocación (endoprótesis intracraneales o uso de un balón temporal) o tratamiento quirúrgico).
Estudios	1. Estudio prospectivo DIVERSION P64 prospectivo multicéntrico para evaluar eficacia y seguridad del desviador de flujo en el tratamiento de aneurismas intracraneales no rotos y rotos localizados en la circulación anterior (solo se encuentra disponible análisis por protocolo)
Nombre del ensayo	DIVERSION P64 (8)
Objetivo	Evaluar eficacia y seguridad del desviador de flujo P64 en el tratamiento de aneurismas intracraneales no rotos y rotos localizados en la circulación anterior
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 18 años, • Paciente con un aneurisma intracraneal sacular o disecante, ampollosa o fusiforme, o una enfermedad intracerebral segmentaria, en la circulación anterior para la que está indicado el desviador de flujo p64. • Los aneurismas de la circulación posterior y los aneurismas de bifurcación no se incluyeron en el estudio.

Dispositivos del grupo de control	No aplica, estudio de un solo brazo
Dispositivos del grupo P64	Desviador de flujo p64
Medida de resultado primaria	<ul style="list-style-type: none"> • La variable principal de seguridad fue la tasa de ictus grave (isquémico o hemorrágico) o muerte neurológica relacionada con el tratamiento en el aneurisma diana, evaluada entre 3 y 6 meses después de la implantación (se diseñó para demostrar la no inferioridad del tratamiento con p64 respecto a un objetivo de rendimiento calculado a partir de la media ponderada de 3 estudios del desviador de flujo PIPELINE (PITA, PUF5 e IntrePED). • El criterio de valoración de la eficacia fue el porcentaje de pacientes con oclusión completa del aneurisma evaluado a los 3-6 meses y a los 7-12 meses.
Tamaño de la muestra	450 pacientes (edad media 55 ± 12 años, 68/450 (15,1%) hombres) en 26 centros activos (población ITT).
Período de seguimiento	Hasta 12 meses
Resultados principales eficacia	<p>Criterio principal de eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de oclusión completa del aneurisma: <ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de 3 a 6 meses: 71,7% (268/374) en población ITT, 71,7% (256/357) en población PP. - Seguimiento de 7 a 12 meses: 83,2% (323/388) en población ITT, 83,7% (287/343) en población PP. • Bolsa residual del aneurisma: <ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de 3 a 6 meses: 24,1% (90/374) en población ITT, 23,8% (85/357) en población PP. - Seguimiento de 7 a 12 meses: 14,4% (56/388) en población ITT, 14,0% (48/343) en población PP. • Collarín residual del aneurisma: <ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de 3 a 6 meses: 4,3% (16/374) en población ITT, 4,5% (16/357) en población PP.

	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de 7 a 12 meses: 2,3% (9/388) en población ITT, 2,3% (8/343) en población PP. <p>Otros criterios de eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de colocación exitosa del p64 en la ubicación deseada: <ul style="list-style-type: none"> - Población ITT: 96,4% (434/450). - Población PP: 98,1% (412/420). • Apertura correcta del p64 al final del procedimiento (marcadores totalmente desplegados): <ul style="list-style-type: none"> - Población ITT: 95,8% (431/450). - Población PP: 97,4% (409/420). • Posibilidad de desprender el p64 al final del procedimiento: <ul style="list-style-type: none"> - Población ITT: 99,4% (469/472). - Población PP: 99,3% (442/445). • Puntuación mRS: <ul style="list-style-type: none"> - Antes del procedimiento: 99,1% (419/423) tenían una puntuación mRS ≤ 2. - A los 7-12 meses: 97,4% (368/378) tenían una puntuación mRS ≤ 2. <p>La conclusión del estudio Diversion-p64 es que el dispositivo de modulación de flujo p64 es seguro y efectivo para el tratamiento de aneurismas intracraneales en la circulación anterior. El estudio mostró una baja morbilidad/mortalidad permanente del 2.4% y una tasa de oclusión adecuada del 86% en el seguimiento angiográfico. Sin embargo, se deben tener en cuenta las limitaciones del estudio, como su naturaleza no aleatorizada y la falta de un grupo de control, así como la falta de seguimiento a largo plazo y el uso heterogéneo de medicamentos antiplaquetarios. Además, los resultados pueden no ser directamente aplicables a aneurismas grandes y gigantes.</p>
Resultados principales seguridad	Criterio principal de seguridad:

- Por protocolo: 10 de 413 pacientes (2,4%) [Intervalo de confianza del 95%: 1,17% - 4,43%].
- ITT: 10 de 437 pacientes (2,3%) [Intervalo de confianza del 95%: no reportado].
- Valor p para no inferioridad (población PP): < 0,001.
- Valor p para superioridad (población PP) frente a OP de 6,6: 0,002.

Componente del criterio de seguridad primario (no hay valores P):

- Accidente cerebrovascular grave asociado al tratamiento:
 - Por protocolo: 8 de 143 pacientes (1,9%).
 - ITT: 4 de 437 pacientes (0,9%).

Tasas de ictus grave y mortalidad a 30 días asociadas al tratamiento entre 7 y 12 meses

- Golpes leves:
 - Se reportaron 25 accidentes cerebrovasculares leves en 23 de 438 pacientes (6,3%) a los 3 y 6 meses.
 - De esos pacientes, 5 tuvieron accidentes cerebrovasculares asintomáticos, 12 experimentaron síntomas neurológicos transitorios y se recuperaron, 2 tuvieron secuelas debido al accidente cerebrovascular, y 3 presentaron isquemia cerebral.
 - A los 7-12 meses, se informaron 24 accidentes cerebrovasculares leves en 24 de 405 pacientes (5,9%).
- Acontecimientos adversos:
 - A los 7-12 meses, se registraron 288 acontecimientos adversos en 190 pacientes (42,2%).
 - De esos eventos, 97 fueron graves en 84 de 450 pacientes (18,7%).
 - De los eventos graves, 47 estuvieron relacionados con el p64, 64 estuvieron relacionados con el procedimiento y 37 estuvieron relacionados con el procedimiento y el dispositivo.

- Reformulación:

	<ul style="list-style-type: none"> - 10 de 437 pacientes recibieron un nuevo tratamiento a los 3-6 meses. - Tres pacientes adicionales requirieron retratamiento al final del estudio.
--	--

A continuación, se presentan los datos de los estudios que evaluaron eficacia y seguridad de SILK + **Tabla 4 y 5.**

TABLA 4. Extracción de datos de estudios relacionados con productos sanitarios de la marca SILK +

Fabricante	Balt extrusión
Marca	<ul style="list-style-type: none"> • SILK +
Indicaciones	Tratamiento de aneurismas intracraneales para los que el uso de los tratamientos endovasculares existentes (embolización con micro espirales sola embolización con micro espirales asistida por balón o embolización con micro espirales asociada a la implantación de un stent intracraneal) es imposible o presenta un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad.
Estudios	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estudio español retrospectivo y multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de SILK en el tratamiento de aneurismas intracraneales (9) 2. Estudio retrospectivo y mono céntrico turco que investigó el uso de SILK + flow diverter en pacientes con aneurismas intracraneales (10) 3. retrospectivo y mono céntrico turco que analizó los factores asociados a la oclusión del aneurisma y el desarrollo de complicaciones en pacientes tratados con SILK o SILK + flow diverter (11) 4. Estudio retrospectivo y mono céntrico israelí que describió la experiencia en el tratamiento de aneurismas intracraneales grandes y gigantes con SILK en pacientes con cuello amplio o aneurismas pequeños adyacentes (12) 5. Estudio retrospectivo y multicéntrico alemán que reportó los resultados a largo plazo en pacientes con aneurismas de cuello grande, gigantes o con

- efecto de masa tratados con SILK o SILK + flow diverter (13)
6. Buyukkaya et al: Estudio retrospectivo y mono céntrico que evaluó los resultados peri procedurales y a largo plazo en pacientes tratados con SILK o SILK +
 7. Estudio retrospectivo y mono céntrico finlandés que examinó los aspectos técnicos, eventos tromboembólicos y resultados a mediano plazo asociados al uso de SILK o SILK + (14)
 8. Estudio retrospectivo y mono céntrico turco que informó sobre la eficacia y seguridad de SILK + flow diverter en pacientes con aneurismas fusiformes, saculares, gigantes, con efecto de masa o no elegibles para cirugía (15)
 9. Wagner et al Estudio retrospectivo y mono céntrico danés que describió los resultados en pacientes tratados con SILK o SILK +
 10. Estudio retrospectivo y multicéntrico argentino que evaluó la eficacia y tolerancia del flow diverter SILK+. Se incluyeron 246 pacientes (273 aneurismas) en 4 centros (Foa Torres et al., 2007) (16)
 11. Estudio prospectivo y mono céntrico que describió los resultados en pacientes con aneurismas no rotos, gigantes o con efecto de masa y con amplio cuello (17)
 12. Estudio DIVERSION es un estudio prospectivo multicéntrico que evalúa la seguridad y eficacia de los dispositivos de desvío de flujo para el tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales (18).

TABLA 5. Tabla de Resúmenes de los estudios observacionales sobre SILK/SILK+

Estudio ¹	Período	Número de pacientes (aneurismas)	Edad promedio	Duración promedio de seguimiento	Tasa de éxito	Tasa de mortalidad	Tasa de morbilidad neurológica	Infarto cerebral	Hemorragia cerebral	Ruptura de aneurisma	Oclusión completa	Restenosis
Pumar 2017 (9)	2008-2013	157 (180)	56.2 años (19-80 años)	12 meses	111/175 (93.7%)	5 (3.2%) a los 6 meses	15 (9.6%) a los 6 meses	5 (3.2%)	2 (1.3%)	0	100/128 a los 12 meses	8 (6.2%)
Kaya 2016 (11)	2010-2013	96(113)	3-78 años	12 meses	112/116(96.5%)	Score Mrs > o = 3 (10/104) 9.6%		NR	NR	NR	76/96 (79.1%) a los 12 meses	NR
Gurkas 2016 (10)	2010-2013	106(127)	49.8 años (3-78 años)	6 meses	112/116(96.5%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Strauss 2016 (12)	2008-2013	60(67)	57.3 años (12-89 años)	15 meses	62 (100%)	6%	10 (15%)	NR	NR	NR	53/60	3 (5%)
Mpotsaris 2015 (13)	2008-2011	25(28)	63 años (28-88 años)	14.9 meses	25 (100%)	2/25 (4%)	Global 9/25 (36%)	NR	NR	NR	NR	NR
Buyukkaya 2014	2009-2013	32(34)	55 años (34-79 años)	17 meses	32 (100%)	1 (3%)	Tardía 6.%	NR	NR	NR	15.1%	3 (9%)
Tähtinen 2012 (14)	2009-2010	24(24)	55.3 años (43-70 años)	9 meses	67% (16/24)	1/24 (4%)	NR	NR	NR	NR	70%	1 (4%)
Velioglu 2012 (15)	2008-2011	76(87)	47,9 años (24-74 años)	17,5 meses	100%	5 (6,6%)	5 (6,6%)	NR	NR	NR	87,80% a los 17 meses	4/71 (5.6%)

¹ Todos los estudios fueron observacionales monocéntricos

Wagner 2012	2008-2010	22(26)	53 años (35-70)	2-23 meses	NR	1 (5%)	1 (5%)	NR	NR	NR	86% a los 12 meses	NR
Lubicz 2010 (17)	2009-2010	29(34)	46 años (10-75)	3 a 6 meses	27 (90%)	1 (4%)	4 (15%)	3 (10.3%)	NR	NR	69% a los 6 meses	NR
Foa Torres 2018 (16)	2009-2017	246(293)	51 años (16-72)	12 meses	242/246 (98,4%)	11/289 (2,1%)	11/289 (4,2%)	10/246 (4%)	1/246 (0,4%)	NR	93,90% al año	4%
Diversión (18) ²	2012 - 2014	398(477)	54,28 ± 13,58	12 meses después del tratamiento	80,4% (71,0% - 87,1%)	2,9% (0,6% - 8,4%) a los 12 meses	NR	14/101	1/101	2/101	47 (64,4%) N= 73 aneurismas (71,6%)	Estenosis >50% intrastent 4 (5,8%)

² Se realizaron implantes de los siguientes dispositivos: Silk (122), Pipeline (279), FRED (33), P64 (4) y Surpass (24). Se presentan datos específicos de SILK+

A continuación, se presentan los datos de los estudios que evaluaron eficacia y seguridad de SURPASS EVOLVE Tabla 6.

TABLA 6. Extracción de datos de estudios relacionados con productos sanitarios de la marca SURPASS EVOLVE

Fabricante	Stryker Neurovascular
Marca	<ul style="list-style-type: none"> • SURPASS EVOLVE
Indicaciones	Tratamiento de aneurismas intracraneales no rotos en los que el riesgo de rotura espontánea superior al riesgo del procedimiento e inaccesible a las terapias actuales (tratamiento endovascular mediante confinamiento en microspiral, combinado o no con una técnica de ayuda a la colocación (stents intracraneales o uso de un balón temporal) o tratamiento quirúrgico).
Estudios clínicos	1. El estudio IDE SCENT (SURPASS Intracranial Aneurysm Embolization System Pivotal Trial to Treat Large or Giant Wide Neck Aneurysms) fue un estudio prospectivo, multicéntrico (27 centros) y no aleatorizado (20)
Nombre del estudio	L'étude IDE SCENT (SURPASS Intracranial Aneurysm Embolization System Pivotal Trial) (20)
Objetivo	Evaluar la eficacia y seguridad de los desviadores de flujo SURPASS en aneurismas intracraneales grandes o gigantes con cuello ancho.
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos de 19 a 80 años • Pacientes con un único aneurisma intracraneal localizado: localizado en la arteria carótida interna o en una arteria que emane de ella, capaz de ser atravesado con un catéter guía estándar de 0,014 pulg, con un cuello ≥ 4 mm o no discernible y tamaño del aneurisma ≥ 10

	mm (incluyendo aneurisma sacular, fusiforme y disecante) con un diámetro del vaso entre 2,5 mm y 5,3 mm en los segmentos proximal y distal en los que se colocará el implante
Dispositivos del grupo de control	Flow diverters PIPELINE, stents intracraneales NEUROFORM, LVIS y ENTERPRISE.
Dispositivos del grupo caso	Desviadores de flujo SURPASS
Medida de resultado primaria	<ul style="list-style-type: none"> • El criterio de valoración primario de seguridad fue el porcentaje de muerte neurológica e ictus grave ipsilateral a los 12 meses (eventos adjudicados por un comité independiente) • El criterio principal de valoración de la eficacia fue el porcentaje de pacientes con aneurisma completo oclusión del aneurisma (según la clasificación de Roy y Raymond) sin estenosis clínicamente significativa estenosis clínicamente significativa (menor o igual 50 % estenosis) de la arteria principal a los 12 meses (evaluada mediante angiografía) y sin tratamiento del aneurisma intracraneal diana en un plazo de 12 meses
Tamaño de la muestra	Entre octubre de 2012 y noviembre de 2015, se incluyeron 236 pacientes: 180 (edad media 61,0±9,9 años, 165 (91,7%) mujeres) pacientes fueron incluidos en el estudio y 33 en la fase "roll-in" y 23 pacientes no fueron incluidos.
Período de seguimiento	12 meses
Resultados principales eficacia	<p>Criterio de valoración primario de eficacia: El número de pacientes con oclusión completa del aneurisma (clasificación de Roy y Raymond, categoría 1) y estenosis < 50% de la arteria principal a los 12 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resultados del criterio de valoración primario de eficacia, análisis ITT (evaluación corelab) Valor p: < 0,001 estadísticamente significativo:

	<ul style="list-style-type: none"> - Oclusión completa del aneurisma: 113 de 180 pacientes (62,8%) - Estenosis arterial > 50%: 6 de 180 pacientes (3,3%) - Retratamiento del aneurisma diana: 1 de 180 pacientes (0,6%) <ul style="list-style-type: none"> • Razones para considerar el objetivo primario como fracaso en 67 pacientes: <ul style="list-style-type: none"> - 27 pacientes con puntuación de Raymond de 3 - 17 pacientes con puntuación de Raymond de 2 - 4 pacientes con estenosis clínicamente significativa (>50%) u oclusión completa de la arteria principal <ul style="list-style-type: none"> - 11 pacientes que no completaron la visita a los 12 meses - 4 pacientes fallecidos - 3 pacientes en los que no se implantó SURPASS STREAMLINE - 1 paciente sometido a retratamiento
Resultados principales de seguridad	<p>Resultados del criterio de valoración primario de seguridad a los 12 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criterio de valoración primario de seguridad: 19 pacientes (10,6%) Valor p: < 0,001 estadísticamente significativo <ul style="list-style-type: none"> - Componentes del criterio de valoración primario de seguridad: - Accidente cerebrovascular grave: 19 pacientes (10,6%), Algunos pacientes habían fallecido y sufrido un ictus ipsilateral grave. Se adjudicaron 15 ictus ipsilaterales por el comité y 4 cumplieron la definición de fracaso del criterio de valoración primario de seguridad (revisado después del comité). - Muerte neurológica: 5 pacientes (2,8%) • Tasa de rotura de aneurismas: 2,2% (4/180). Estos pacientes presentaban aneurismas grandes o muy grandes

	localizados en la arteria carótida interna supraclinoide o en la región oftálmica.
--	--

A continuación, se presentan los datos de los estudios que evaluaron eficacia y seguridad de PIPELINE Tabla 7

TABLA 7. Extracción de datos de estudios relacionados con productos sanitarios de la marca PIPELINE

Fabricante	MEDTRONIC FRANCE S.A.S.
Marca	<ul style="list-style-type: none"> • Pipeline
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Aneurismas intracraneales saculares o fusiformes no rotos con un diámetro del saco aneurismático > 15 mm que sean inaccesibles a las terapias actuales (tratamiento endovascular mediante confinamiento en microspiral, con o sin técnica de ayuda a la colocación (stents intracraneales), o uso de un balón temporal, o tratamiento quirúrgico) debido a sus características morfológicas. • Aneurismas tratados previamente con recanalización no rota del saco aneurismático de más de 7 mm de diámetro y no accesibles al tratamiento conservador).

Estudio	Tipo de Estudio	Número de Pacientes (Aneurismas)	Duración de Seguimiento	Período de Inclusión	Número Promedio de Dispositivos Utilizados	Éxito de la Colocación	Oclusión Completa	Morbilidad Neurológica	Morbimortalidad Neurológica	Infarto Cerebral Ipsilateral Mayor	Hemorragia Intracraneal (Mayor a 7 días)	Dececos	Ruptura de Aneurisma	Estenosis Intra-Stent
Lilik et al (21)	Estudio Retrospectivo Mono céntrico	53 (63)	6 meses	Enero - Mayo 2007	1,3/paciente	47/54 (87%)	26/28 (93%)	NR	NR	0	NR	NR	NR	10%
PITA(22)	Estudio Prospectivo, no Comparativo, Multicéntrico (4 centros)	31 (31)	6 meses	2006 - 2007	1,5/paciente	29 (94%)	28/30 (93,3%)	NR	NR	NR	NR	J 30: 0	NR	1 (3,2%)
PUFs (23)	Estudio Prospectivo, no Comparativo, Multicéntrico (10 centros)	108 (108)	1 año	2008 - 2009	3,1/paciente	107 (99,1%)	J 180: 78/106* (73,6%)	NR	NR	J 180: 3 (2,8%)	J 180: 2 (1,9%)	3 (2,8%)	1 (0,9%)	NR
Intrepid	Registro Post-Comercialización, Retrospectivo, Multicéntrico (17 centros)	793 (906)	22,0 ± 8,8 meses	2012 - 2013	1,5/aneurisma	NR	6 (5,6%)	59 (7,4%)	67 (8,4%)	37 (4,7%)	19 (2,4%)	30 (3,8%)	5 (0,6%)	NR
Chiu(24)	Estudio Retrospectivo multicentrico	98 (119)	28 meses	NR	NR	NR	84.1% a un año y 93.2% a los dos años	NR	NR	ACV mayor 0.8% y ACV menor 3.4%	NR	ligado a Pipeline 0.8%	NR	3.4% a los dos años
Griessenauer (25)	Estudio Retrospectivo	Pipeline: 221 - FRED: 282	Pipeline 7,5 meses - FRED 12,2 meses	NR	NR	NR	Pipeline 77.8% y FRED: 79.4%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ravindran (26)	Estudio Retrospectivo Mono céntrico	155 (162)	12,48 meses	NR	NR	NR	116 (71.6%)	NR	NR	NR	NR	0.6%	NR	12 (7.4%)

ASPIRe	Estudio Retrospectivo Multicéntrico	191 pacientes	6,6 ± 5,6 meses	2008 - 2010	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 casos (1,6%)	NR
--------	-------------------------------------	---------------	-----------------	-------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----------------	----

TABLA 8. Extracción de datos de estudios nacional prospectivo de cohortes DIVERSIÓN, desviadores de flujo para aneurismas intracraneales

Nombre del estudio	DIVERSION(27)
Marcas incluidas en el Estudio	<ul style="list-style-type: none"> • SILK • Pipeline • P64 • Surpass
Objetivo	Determinar la seguridad y eficacia de los desviadores de flujo para el tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de desviador de flujo, con o sin espirales embolicas adicionales, para el tratamiento endovascular de pacientes adultos que presentaban aneurismas intracraneales no rotos o rotos (en caso de fracaso del espiralado con o sin el uso de un balón de remodelación) • En cada centro, la indicación del tratamiento fue decidida por los neurorradiólogos, considerando la derivación de flujo como la técnica adecuada.
Desenlaces evaluados	<p>Desenlace principal: Tasa de supervivencia sin eventos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un acontecimiento es un criterio compuesto consistente en la aparición de morbilidad retratamiento o muerte en los 12 meses posteriores a la intervención • Definición de morbilidad: aparición de al menos uno de los siguientes acontecimientos: hemorragia intracraneal, ictus isquémicos, hemorragia no cerebral o déficit neurológico por efecto de masa. <p>Desenlaces secundarios: viabilidad, complicaciones del procedimiento y los resultados angiográficos y clínicos al alta, a los 3-6 meses y a los 12 meses</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Definición: resultados anatómicos se evaluaron según el protocolo local de cada centro, el estado clínico fue evaluado por el medico local solo para los aneurismas no rotos mediante la escala de Rankin modificada y los resultados angiográficos fueron evaluados de forma independiente por un laboratorio central, compuesto por 2 neurorradiólogos (grado de oclusión: escala Szikora et al a los 12 meses y oclusión satisfactoria: 3 o 4 en la escala Kamran) <p>Eventos adversos fueron notificados y eventos adversos graves fueron revisados y resueltos por un comité independiente de supervisión y seguridad de los datos</p>
Tamaño de la muestra	<p>Entre octubre de 9 de 2012 y 31 de Diciembre de 2014, 412 procedimientos se incluyeron en el análisis, representado por 398 pacientes con 477 aneurismas intracraneales</p>
Resultados principales	<p>El desenlace primario se calculó para 408 intervenciones, el 83% de estas intervenciones tuvieron un seguimiento de por lo menos 9 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 evento de morbilidad en 95 de las 408 intervenciones durante los 12 meses de seguimiento se presentó (tasa de supervivencia libre de eventos 75,7% IC 95%; 71,7-79,9), No se presentaron diferencias significativas en el desenlace primario entre el Pipeline y Silk (P=0,18) <p>Predictores de aparición de déficit neurológico (seguimiento de 12 meses): El dispositivo Silk fue usado como base de comparación frente a las otras opciones de tratamiento (pipeline, P64 y Surpass)</p> <ul style="list-style-type: none"> Pipeline: en comparación como Silk no presento diferencia estadísticamente significativa con un HR 0,88 IC 95%; 0,43-1,77 P=0,29

- P64: en comparación como Silk no presento diferencia estadísticamente significativa con un HR 1,78 IC 95%; 0,23-13,79 P=0,29
- Surpass: en comparación como Silk no presento diferencia estadísticamente significativa con un HR 2,33 IC 95%; 0,74-7,31 P=0,29

Predictores de oclusión satisfactoria tras el procedimiento (investigadores- oclusión satisfactoria definida como puntuación de la escala de Szikora de 1 o 2 tras el procedimiento) y a los 12 meses (laboratorio central- la oclusión satisfactoria se definición como una puntuación de 3 o 4 en la escala de Kamran a los 12 meses)

El dispositivo Silk fue usado como base de comparación frente a las otras opciones de tratamiento (pipeline, P64 y Surpass)

Investigadores

- Pipeline: en comparación con Silk no presento diferencia estadísticamente significativa con un OR 1,23 IC 95%; 0,79-1,90 P=0,09.
- P64: en comparación con Silk no presento diferencia estadísticamente significativa con un OR 11,78 IC 95%; 0,49-286,1 P=0,09
- Surpass: en comparación con Silk no presento diferencia estadísticamente significativa con un OR 1,64 IC 95%; 0,66-4,09 P=0,09

Laboratorio central

- Pipeline: en comparación con Silk no presento diferencia estadísticamente significativa con un OR 0,99 IC 95%; 0,49-2,02 P=0,17.
- P64: en comparación con Silk no presento diferencia estadísticamente significativa con un OR 0,66 IC 95%; 0,06-6,87 P=0,17
- Surpass: en comparación con Silk no presento diferencia estadísticamente significativa con un OR 0,53 IC 95%; 0,16-1,76 P=0,17

Conclusiones

- El tratamiento con un desviador de flujo parece factible, con unas tasas de eventos graves permanentes y de mortalidad del 5,9% y el 1,2% respectivamente a los 12 meses
- La oclusión satisfactoria del aneurisma se da en casi el 80% de los casos seguidos a los 12 meses.
- En el caso de aneurismas no rotos la tasa de déficit neurológico permanente fue del 2,3% a los 12 meses

Análisis de resultados

El desviador de flujo P64 fabricado por Phenox GmbH (Alemania) **tabla 4**, se describe el estudio prospectivo DIVERSION P64, un ensayo multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de este dispositivo en el tratamiento de aneurismas intracraneales no rotos y rotos localizados en la circulación anterior, Los resultados principales de eficacia del estudio Diversion-p64 mostraron una tasa de oclusión completa del aneurisma del 71,7% a los 3-6 meses y del 83,2% a los 7-12 meses en la población ITT. Además, se registraron tasas de bolsa residual del aneurisma y collarín residual del aneurisma. En cuanto a los criterios de seguridad, se reportó una tasa de ictus grave relacionado con el tratamiento del 2,4% en la población por protocolo. En conclusión, el estudio Diversion-p64 demostró que el desviador de flujo P64 es seguro y efectivo para el tratamiento de aneurismas intracraneales en la circulación anterior. Sin embargo, se deben considerar las limitaciones del estudio, como su naturaleza no aleatorizada y la falta de un grupo de control, así como la falta de seguimiento a largo plazo y el uso heterogéneo de medicamentos antiplaquetarios. Además, los resultados pueden no ser directamente aplicables a aneurismas grandes y gigantes.

En cuanto a los resultados sobre SILK+ específicamente el registro DIVERSION **tabla 5**, Se examinaron 101 pacientes, de los que se implantaron 122 desviadores de flujo SILK+ de los 153 vendidos en todo el tiempo. Se realizó un seguimiento a un año de los pacientes, siendo elegibles para el seguimiento 342 pacientes (85,9%) en general y 85 pacientes en el subgrupo SILK+. Se dispuso de datos de imagen de 73 aneurismas (71,6% de los aneurismas tratados en el grupo SILK+) y 291 aneurismas (61,0% de los aneurismas de toda la cohorte). Las tasas de supervivencia sin morbilidad al año del subgrupo SILK+ y de todos los pacientes tratados en el registro DIVERSION fueron del 80,4% (IC95%: 71,0%-87,1%) respectivamente.

Con respecto al único estudio de SURPASS **tabla 6**, que trata aneurismas intracraneales grandes o gigantes con cuello ancho. El estudio incluyó 180 pacientes y se observaron resultados positivos. A los 12 meses, el 62,8% de los pacientes lograron una oclusión completa del aneurisma, mientras que solo el 3,3% presentaba una estenosis arterial superior al 50%. El aneurisma diana solo necesitó un retratamiento para un solo paciente. Sin embargo, en 67 pacientes, el objetivo primario se consideró un fracaso por una variedad de razones, incluida una estenosis significativa de la arteria. Un porcentaje bajo de pacientes experimentó eventos adversos en cuanto a la seguridad. El criterio de valoración primario de seguridad mostró que el 10,6% de los pacientes experimentaron accidente cerebrovascular grave, y hubo un 2,8% de muertes neurológicas. Además, se observó una tasa de rotura de aneurismas del 2,2%, limitada a aneurismas grandes o muy grandes ubicados en áreas específicas.

Según los datos aportados, el uso del desviador de flujo PIPELINE ha demostrado su valor en el tratamiento de aneurismas intracraneales no rotos con mayor riesgo de rotura espontánea en comparación con el riesgo de intervención. Varios estudios, entre ellos Lilik et al, PITA, PUFs, Intrepid, Chiu, Griessenauer, Ravindran y ASPIRe **Tabla 7**, han evaluado la seguridad y eficacia del desviador de flujo PIPELINE en el tratamiento de aneurismas intracraneales, evaluando parámetros como el número de pacientes y aneurismas incluidos, la duración del seguimiento, el número medio de dispositivos utilizados, el éxito de la colocación, la tasa de oclusión completa, la morbilidad neurológica, la tasa de morbimortalidad, el infarto cerebral ipsilateral mayor, la hemorragia intracraneal, las muertes, la rotura del aneurisma y la estenosis intra-stent.

En la **tabla 8**, se resumen los resultados del estudio DIVERSION que tenía como objetivo determinar la seguridad y eficacia de los desviadores de flujo para el tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales, no se encontraron diferencias significativas entre las diferentes marcas (Pipeline, Surpass y P64) al compararlas con SILK, como predictores en la aparición de déficit neurológico con un seguimiento de 12 meses y como predictores en la oclusión satisfactoria tras el procedimiento (evaluada por parte de los clínicos y definida como oclusión satisfactoria con puntuación de la escala de Szikora de 1 o 2 tras el procedimiento a los 12 meses o evaluada por laboratorio central y definida como oclusión satisfactoria con una puntuación de 3 o 4 en la escala de Kamran a los 12 meses).

Conclusiones

Basado en la información consolidada con la búsqueda de evidencia por agencias sanitarias, repositorio de ensayos clínicos y bases de datos científicas, se concluye lo siguiente:

De los dispositivos médicos utilizados por Keralty (SILK, SURPASS EVOLVE, PHENOX P64, PIPELINE) se encontraron diferentes estudios de eficacia y seguridad de

productos que se resumen en la **tabla 4 a la tabla 8**. En general, los estudios muestran resultados prometedores en cuanto a colocación satisfactoria, altas tasas de oclusión completa del aneurisma, bajas tasas de morbilidad y mortalidad, y una baja incidencia de complicaciones. Sin embargo, es importante señalar que los resultados de cada estudio deben interpretarse dentro de sus respectivos diseños y limitaciones.

Con relación a las bases de datos de INVIMA y FDA, se encontró que existen en el mercado una gran variedad de referencias bajo la misma denominación en FDA (836 referencias) algunas de ellas también están autorizadas en Colombia en particular se adiciona una opción interesante LVIS, estas opciones podrían ser evaluadas desde compras y clínicas para contar con una mayor gama de posibilidades.

En cuanto a informes de seguridad no se encontraron diferencias que puedan generar una alerta importante, sin embargo, se encontró que en el caso del producto PIPELINE los eventos incluyen informes de diez (10) lesiones graves y dos (2) muertes, lo que llevo a recoger los productos y tomar medidas correctivas a este problema de funcionamiento.

En todo caso la decisión final del dispositivo médico a utilizar, debe ser un proceso de toma de decisiones compartido con divulgación completa de las indicaciones y riesgos. En términos generales dependerá del procedimiento quirúrgico, factores específicos del paciente, los riesgos inherentes en cada caso y las características del tipo de implante.

Referencias

1. Vega C, Kwon J V, Lavine SD. Intracranial aneurysms: current evidence and clinical practice. *Am Fam Physician*. 2002 Aug;66(4):601–8.
2. Physicians Office Resources. Product overview detachable Coil, Detachable coil. Available at: <https://www.physiciansofficeresource.com/diagnostics/gudid-stryker~corporation/gudid-detachable-coil-07613327578584/> (Accessed: 28 June 2023).
3. National Library of Medicine. AccessGUDID: Identify Your Medical Device. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine. Accessed June 28, 2023. <https://accessgudid.nlm.nih.gov/>.
4. U.S. Food and Drug Administration. MedSun Medical Product Safety Network. Accessed June 28, 2023. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/Medsun/searchreport.cfm>.
5. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. (INVIMA). Accessed June 28, 2023. <https://www.invima.gov.co/dispositivos-medicos>.
6. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Accessed June 28, 2023. <https://ansm.sante.fr/>.
7. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. MHRA Products. Accessed June 29, 2023. <https://products.mhra.gov.uk/>.
8. Bonafe A, Perez MA, Henkes H, Lylyk P, Bleise C, Gasco G, et al. Diversion-p64: results from an international, prospective, multicenter, single-arm post-market study to assess the safety and effectiveness of the p64 flow modulation device. *J Neurointerv Surg*. 2022 Sep;14(9):898–903.
9. Pumar JM, Banguero A, Cuellar H, Guimaraens L, Masso J, Miralles S, Blanco-Ulla M, Vazquez-Herrero F, Souto M, Gelabert-Gonzalez M. Treatment of Intracranial Aneurysms With the SILK Embolization Device in a Multicenter Study. A Retrospective Data Analysis.
10. Gurkas E1, Kaya T, Daglioglu E, Akmangit I, Belen D, Peker A, Dede D, Arat A. Silk Device for the Treatment of Intracranial Aneurysms. Part 1: Peri-Procedural Results, Technical Aspects and Learning Curve. *Turk Neurosurg*. 2016;26(4):525-32.
11. Kaya T, Daglioglu E, Gurkas E, Akmangit I, Peker A, Belen D, Dede D, Elhan AH, Arat A. Silk Device for the Treatment of Intracranial Aneurysms, Part 2: Factors Related to Clinical and Angiographic Outcome. *Turk Neurosurg*. 2016;26(4):533-7.
12. Strauss I, Maimon S. Silk flow diverter in the treatment of complex intracranial

- aneurysms: a single-center experience with 60 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Feb;158(2):247-54.
13. Mpotsaris A, Skalej M, Beuing O, Eckert B, Behme D, Weber W. Long-term occlusion results with SILK flow diversion in 28 aneurysms: Do recanalizations occur during follow-up? *Interv Neuroradiol*. 2015 Jun;21(3):300-10. doi: 10.1177/1591019.
 14. Tähtinen OI, Manninen HI, Vanninen RL, Seppänen J, Niskakangas T, Rinne J, Keski-Nisula L. The silk flow-diverting stent in the endovascular treatment of complex intracranial aneurysms: technical aspects and midterm results in 24 consecutive patients. *Neu*.
 15. Velioglu M. et al. Early and midterm results of complex cerebral aneurysms treated with Silk stent. *Neuroradiology*. 2012 ; 54(12) : 1355- 65.
 16. G Foa Torres , F Roca1, A Noguera , J Godes2, S Petrocelli, I Aznar, S Ales, P Muszynski , R Maehara , M Vicente and JM Pumar. Silk flow-diverter stent for the treatment of complex intracranial aneurysms: A one-year follow-up multicenter study.
 17. Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, Pruvo JP, Bruneau M, De Witte O, Leclerc X. Flow-diverter stent for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a prospective study in 29 patients with 34 aneurysms. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2247-53.
 18. Gory B, Berge J, Bonafé A, Pierot L, Spelle L, Piotin M, et al. Flow Diverters for Intracranial Aneurysms: The DIVERSION National Prospective Cohort Study. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3471-80.
 19. Endoprothèse intracrânienne AVIS SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ -. Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3166647/fr/silk (Accessed: 29 June 2023).
 20. Taschner CA, Vedantham S, de Vries J, Biondi A, Boogaarts J, Sakai N, Lylyk P, Szikora I, Meckel S, Urbach H, Kan P, Siekmann R, Bernardy J, Gounis MJ, Wakhloo AK. Surpass Flow Diverter for Treatment of Posterior Circulation Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradi*.
 21. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Ramirez H et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the Pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery*. 2009 Apr;64(4):632-42.
 22. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The Pipeline Embolization Device for the Intracranial treatment of Aneurysms Trial, *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Jan;32(1):34-40. Epub 2010 Dec 9.
 23. Becske T, Potts MB, Shapiro M, Kallmes DF, Brinjikji W, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, Moran CJ, Woo HH, Lopes DK, Berez AL, Cher DJ, Siddiqui AH, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: 3-year follow-up results. *Journal of Neur*.

24. Chiu AHY, Cheung AK, Wenderoth JD, De Villiers L, Rice H, Phatouros CC, Singh TP, Phillips TJ, McAuliffe W. Long-Term Follow-Up Results following Elective Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms with the Pipeline Embolization Device. *AJNR*. American.
25. Griessenauer CJ, Thomas AJ, Enriquez-Marulanda A, Deshmukh A, Jain A, Ogilvy CS, Kocer N, Engelhorn T, Möhlenbruch M, Holtmannspötter M, Janssen H, Finkenzeller T, Reith W, Sonnberger M, Buhk J-H, et al. Comparison of PED and FRED Flow Diverters for Inter.
26. Ravindran K, Salem MM, Enriquez-Marulanda A, Alturki AY, Moore JM, Thomas AJ, Ogilvy CS. Quantitative Assessment of In-Stent Stenosis After Pipeline Embolization Device Treatment of Intracranial Aneurysms: A Single-Institution Series and Systematic Review.
27. Gory B, Berge J, Bonafé A, Pierot L, Spelle L, Piotin M, et al. Flow Diverters for Intracranial Aneurysms. *Stroke* [Internet]. 2019 Dec 1;50(12):3471–80. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024722>