

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía I



TESIS DOCTORAL

Valoración prospectiva de los eventos embólicos cerebrales en la angioplastia y stent carotídeo: flujo reverso transcervical frente a abordaje transfemoral con filtro distal

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Ignacio Leal Lorenzo

Directores

Manuel Doblas Domínguez
Jaime Arias Pérez, Ángel Flores Herrero

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía I



VALORACIÓN PROSPECTIVA DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS
CEREBRALES EN LA ANGIOPLASTIA Y STENT CAROTÍDEO:
FLUJO REVERSO TRANSCERVICAL FRENTE A ABORDAJE
TRANSFEMORAL CON FILTRO DISTAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Ignacio Leal Lorenzo

Bajo la dirección de los doctores

Manuel Doblas Domínguez

Jaime Arias Pérez

Ángel Flores Herrero

Madrid, 2011



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

VALORACIÓN PROSPECTIVA DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS
CEREBRALES EN LA ANGIOPLASTIA Y STENT CAROTÍDEO:
FLUJO REVERSO TRANSCERVICAL FRENTE A ABORDAJE
TRANSFEMORAL CON FILTRO DISTAL

A Raquel.
A Pelayo.
A mis padres, Jose y Maricarmen.

AGRADECIMIENTOS

Nada de esta tesis doctoral existiría tan sólo en forma de idea si no hubiera contado con la entrega, el entusiasmo y la confianza del Dr. Manuel Doblas Domínguez, Jefe del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Complejo Hospitalario de Toledo, padre del proyecto y progenitor mío profesionalmente hablando. Nunca podré corresponder como merecería los años de conocimiento y sabiduría empleados en mi formación. Por si no fuera suficiente la deuda de gratitud que con él tengo contraída, me ha distinguido al dirigir este trabajo, y me honra cada día con su personal trato y afecto. Gracias, de corazón, por ser un verdadero maestro. Este trabajo es tuyo.

Al profesor Jaime Arias, catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, y co-director de esta tesis doctoral. Por su inestimable colaboración, sus consejos y comentarios, y su entrega al proyecto.

Al Dr. Enrique Criado, profesor de Cirugía en la Universidad de Michigan y Cirujano Vascular, por ser el creador de la idea original, por su estrecha colaboración en todas las fases del proyecto y por la confianza ciega en la consecución del objetivo. Por sus revisiones, comentarios y eterna disponibilidad.

A los doctores Antonio Orgaz, Ángel Flores y José Gil, maestros y compañeros de trabajo. Gracias por vuestro apoyo constante y por vuestro respeto diario. Al Dr. Antonio Orgaz, por conseguir, con empeño y esfuerzo, que hable su idioma en stenting carotídeo, por premiarme todos los días con su sabiduría y compañerismo, por su labor como entrenador endovascular constante. Al Dr. Ángel Flores, co-director de esta tesis doctoral, por el arduo trabajo de revisión del primer manuscrito, por sus ideas y aportaciones, y porque *“las antipatías violentas son siempre sospechosas y revelan una secreta afinidad”*. Al Dr. José Gil, por su pragmatismo y constante empeño en el orden. A vosotros os debo, compañeros, los magníficos resultados de este trabajo.

Al Dr. Juan Fontcuberta, Jefe del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular de los hospitales Sanitas, gracias, desde la distancia, por tantas enseñanzas, por educarme en la visión en *“escala de grises”* de los pacientes y, en suma, por su amistad y confianza.

Al Dr. García Benassi, neuroradiólogo del Complejo Hospitalario de Toledo, por su absoluta entrega, colaboración desinteresada y eterna empatía. A los técnicos de RMN del Servicio de Radiología del Complejo Hospitalario de Toledo, por tantas y tantas pruebas con prisas, siempre bien realizadas, siempre bien recibidas.

A mis compañeros y amigos médicos especialistas en formación del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular del Complejo Hospitalario de Toledo: Rubén Rodríguez, Javier Peinado, Sandra Vicente, Christian Salgado y María Pilar Lamarca. Por tanto trabajo a pie de cama del paciente, por vuestra excelencia diaria. A los más mayores, Rubén y Javier, gracias por vuestra complicidad. Nunca

olvidaré los momentos vividos, el preámbulo, espero, de otros muchos que están por llegar.

A M^a Dolores Bermúdez y José María Benito, Enfermeros-Técnicos Especialistas del Laboratorio Vascular del Servicio de Angiología , Cirugía Vascular y Endovascular del Complejo Hospitalario de Toledo. Gracias por tanto trabajo, respeto, profesionalidad y dedicación. A Yolanda Aldarabi, nuestra secretaria, por su inestimable colaboración en las labores administrativas de este y de cualquier trabajo.

A toda la Enfermería de la Segunda Planta Sur del Hospital Virgen de la Salud de Toledo y a toda la Enfermería Quirúrgica, por tanta dedicación al enfermo, por vuestra contribución a que este trabajo llegase a buen puerto. A Encarna Villanueva, instrumentista de Cirugía Vascular y Endovascular, por prestarme a diario toda la ayuda a cambio de nada.

Y gracias, cómo no, a mi familia, la de siempre y la más reciente. Gracias a mis padres, abuelos, tíos y primos. A los que están y a los que faltan. Gracias a la familia del Oriente, por haberme entregado lo mejor y por hacerme sentir uno más. Y perdón, a todos, por la distancia y los momentos perdidos. Sé que tendrán remedio.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	10
1. Enfermedad Cerebrovascular: Epidemiología.	11
2. Enfermedad aterosclerótica de la Arteria Carótida Interna extracr:	11
3. Síntomas y signos relacionados con la enfermedad cerebrovascular.	12
4. Evolución histórica de la enfermedad carotídea como causa de síntomas cerebrales.	13
5. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad carotídea aterosclerótica.	16
6. Historia del tratamiento endovascular de la enfermedad carotídea.	18
7. .Angioplastia y Stent carotídeo : Evidencia actual .	19
8. Estenosis Carotídea Asintomática.	32
9. Estudio de la isquemia cerebral aguda con Resonancia Magnética Nuclear de Difusión – Perfusión .	33
10. El problema de la embolización durante la angioplastia y stent carotídeo.	33
11. Sistemas de protección embólica en el territorio carotídeo.	36
11.1. Dispositivos de protección distal.	36
11.1.1. Resultados comparativos de los filtros distales: ASC protegida frente a ASC no protegida.	39
11.1.2. Limitaciones.	40
11.2. Sistemas de protección proximal	41
11.2.1. Resultados comparativos de los dispositivos de protección proximal	41
11.3. Sistemas de Flujo Reverso.	43
12. El flujo reverso transcervical.	45
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	46
III. PACIENTES Y MÉTODOS	49

1. Muestreo. Criterios de inclusión y exclusión	51
2. Estudio ultrasonográfico diagnóstico	51
3. Pacientes	54
4. Angioplastia y Stent carotídeo con abordaje transcervical y flujo reverso: técnica quirúrgica.	55
5. Angioplastia y Stent con abordaje transfemoral y filtro distal: técnica quirúrgica.	59
6. Estudios de RMN Difusión-Perfusión.	61
7. Análisis Estadístico	62
7.1. Definición de variables	62
7.2. Técnicas de análisis	64
 IV. RESULTADOS	 66
1. Distribución de variables basales.	67
2. Procedimiento quirúrgico.	69
3. Estudios de Difusión-Perfusión y evaluación neurológica.	70
4. Análisis de variables predictoras de embolización.	72
5. Seguimiento.	72
 V. DISCUSIÓN.	 73
 VI. CONCLUSIONES.	 86
 VII. BIBLIOGRAFÍA.	 87
 ANEXOS	 104
I. Financiación	105
II. Divulgación Científica	106
III. Documento de información al paciente y consentimiento informado	108
IV. Formularios	110
V. Documento de aprobación del Comité Ético	116
VI. Documento de concesión de beca y financiación	117

- VII. Artículo : *“A prospective evaluation of cerebral infarction following transcervical carotid stenting with carotid flow reversal”*. 118

ABREVIATURAS

ACC	Arteria carótida común
ACE	Arteria carótida externa
ACI	Arteria carótida interna extracraneal
ACV	Accidente cerebrovascular
AIT	Accidente Isquémico Transitorio
AP	Anteroposterior
ASC	Angioplastia y stent carotídeo
ASCTC	Angioplastia y stent carotídeo mediante flujo reverso
CIE	transcervical
DE	Clasificación Internacional de Enfermedades
ECA	Desviación estándar
ECV	Endarterectomía carotídea
FDA	Enfermedad cerebrovascular
IAM	Agencia de alimentos y medicamentos
IDE	Infarto Agudo de Miocardio
NIHSS	Exención de Dispositivo para Investigación
Np	Escala de Ictus del National Institute of Health
PMS	No procede
RMN	Estudios post-comercialización
RMN-DP	Resonancia Magnética Nuclear
RR	Resonancia Magnética Nuclear de Difusión-Perfusión
SME	Riesgo Relativo
SPE	Señales de microembolización
TLR	Sistemas de Protección Embólica
	Revascularización de la lesión objetivo

I. INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad Cerebrovascular: Epidemiología

La enfermedad cerebrovascular es hoy en día la segunda causa de muerte en España, la primera si nos referimos a la población femenina. Constituye, además, el primer motivo de discapacidad y dependencia y representa entre el 7 y el 10 % del gasto español en Sanidad¹.

La enfermedad aterosclerótica de la ACI extracraneal justifica entre el 15 y el 20 % de todos los ictus isquémicos. La progresión de la enfermedad aterosclerótica carotídea es probablemente semejante a la evolución en el resto de territorios arteriales, pero la relación entre el crecimiento de la placa, el incremento del grado de la estenosis que provoca y la generación de eventos vasculares es compleja.

2. Enfermedad aterosclerótica de la Arteria Carótida Interna extracraneal.

La patobiología de la enfermedad aterosclerótica de la ACI es semejante en la mayor parte de aspectos a la aterosclerosis que afecta a otras arterias. El desarrollo temprano de la lesión intimal es iniciado por la acumulación de partículas de lipoproteínas. Estas partículas sufren procesos de modificación oxidativa y elaboran citoquinas inflamatorias que provocan la expresión y adhesión de moléculas quimiotácticas que favorecen la captación y migración de monocitos del torrente sanguíneo dentro de la pared vascular. Estos monocitos se convertirán en macrófagos que engullen las lipoproteínas previamente acumuladas, dando lugar a las llamadas células espumosas, como consecuencia de la acumulación de lipoproteínas modificadas por la reacción inflamatoria provocada por las citoquinas liberadas previamente, agentes oxidantes y metaloproteasas. Subsecuentemente, las células musculares lisas de la capa media vascular migran hacia la íntima, proliferan y elaboran matriz extracelular, la llamada capa fibrosa, que puede calcificarse, en torno a un núcleo central constituido por la acumulación lipídica anterior. Inicialmente, esta lesión aterosclerótica crece excéntricamente, dando lugar a un proceso denominado remodelamiento arterial. Conforme la placa continúa creciendo, sin embargo, ocupa el lumen del vaso afectado, generando una zona de estenosis. La disrupción

en la superficie de estas placas desencadena un fenómeno de trombosis regional al contactar el contenido de la placa (colágeno, factor tisular) con las plaquetas y proteínas de la cascada de coagulación, creciendo progresivamente la lesión hasta poder ocupar por completo el lumen del vaso. Los mecanismos por los cuales las placas se complican con fenómenos de ruptura en la ACI son superponibles a los eventos coronarios provocados por los accidentes de las placas en las arterias de perfusión miocárdica. Estos fenómenos incluyen:

- ruptura de la capa fibrosa
- erosión superficial
- erosión y ruptura de nódulos calcificados.

Las lesiones ateroscleróticas frecuentemente se desarrollan en los divisores de flujo de las bifurcaciones arteriales, donde se combinan la existencia de turbulencias y cambios en las fuerzas de estrés parietal. Por todo ello, existe una predilección para la formación de placas ateroscleróticas en la bifurcación de la arteria carótida común, lugar en el que se originan las arterias carótida interna y carótida externa. Con todo, los ACV pueden ser consecuencias de diferentes sustratos fisiopatológicos que se originan en los segmentos arteriales extracraneales, como son:

- embolismos arterio-arteriales de trombos formados sobre placas ateroscleróticas
- ateroembolismo de cristales de colesterol u otros elementos ateroscleróticos
- aterotrombosis aguda de la ACI como consecuencia de la ruptura de una placa
- desestructuración parietal de la ACI enferma, dando lugar a una disección o un hematoma de pared
- disminución de la perfusión cerebral efectiva debido a estenosis muy severas provocadas por placas con crecimiento desmesurado.

3. Síntomas y signos relacionados con la enfermedad cerebrovascular

Los Accidentes Isquémicos Transitorios son síndromes de disfunción neurológica aguda relacionados con la distribución de una única arteria cerebral y caracterizados por síntomas que duran menos de 24 horas. Si los síntomas de focalidad neurológica duran más de 24 horas, la clínica se engloba dentro del término Ictus. Ambos síndromes forman parte del grupo nosológico denominado Accidentes Cerebro Vasculares que se corresponde con el término anglosajón *stroke*, codificado en la versión 10ª de la CIE dentro del epígrafe I.64².

Los síntomas o signos que resultan de fenómenos isquémicos en las áreas cerebrales irrigadas por la ACI derecha incluyen , aunque no se limitan a: hemiparesia o hemiplejía izquierda, hemianestesia izquierda, heminegligencia izquierda, alteración en la coordinación visuo-espacial, ceguera monocular derecha y hemianopsia homónima derecha. Las alteraciones en la perfusión de las áreas cerebrales irrigadas por la ACI izquierda pueden dar lugar a :hemiparesia y hemiplejía derecha, hemianestesia derecha, afasia, ceguera monocular izquierda y hemianopsia homónima izquierda, entre otros.

4. Evolución histórica de la enfermedad carotídea como causa de síntomas cerebrales.

La primera notificación de un ictus relacionado con la existencia de enfermedad vascular extracraneal se debe a Gowers, quien, en 1875, describió un paciente con hemiplejía derecha y ceguera del ojo izquierdo, atribuyendo el síndrome clínico a una oclusión en la porción cervical de la arteria carótida izquierda. Sin embargo, existen descripciones mucho más anteriores. En 1658, Wepfer describe por primera vez lo que en su momento denominó *corpora fibrosa* en la pared de los vasos cervicales como causa de estenosis e ictus³.

Unos pocos años más tarde, Bayle postuló que las placas calcificadas encontradas en la pared de la ACI podrían ser causa de ictus⁴.

Sin embargo, el reconocimiento de la topografía cerebral, la diferente localización de las áreas funcionales, y la existencia de regiones diferencialmente perfundidas no ganó adeptos hasta bien avanzado el siglo XVIII. Los fundamentos de la topografía y clasificación del ACV como hoy lo conocemos se inician en el siglo XIX

con el trabajo individual de muchos científicos: Abercrombie en Edimburgo, Carswell y Bright en Londres y Heuner en Leipzig. Virchow y Cohnheim, Charcot, Cruveilhier, Duret y Foix en Francia también contribuyeron con sus aportaciones⁵⁻¹². Duret^{13,14}, en el año 1873, fue uno de los primeros en delimitar los territorios vasculares cerebrales (Figura 1) y describir numerosos epónimos relacionados con los síndromes provocados por la oclusión vascular en estos territorios.

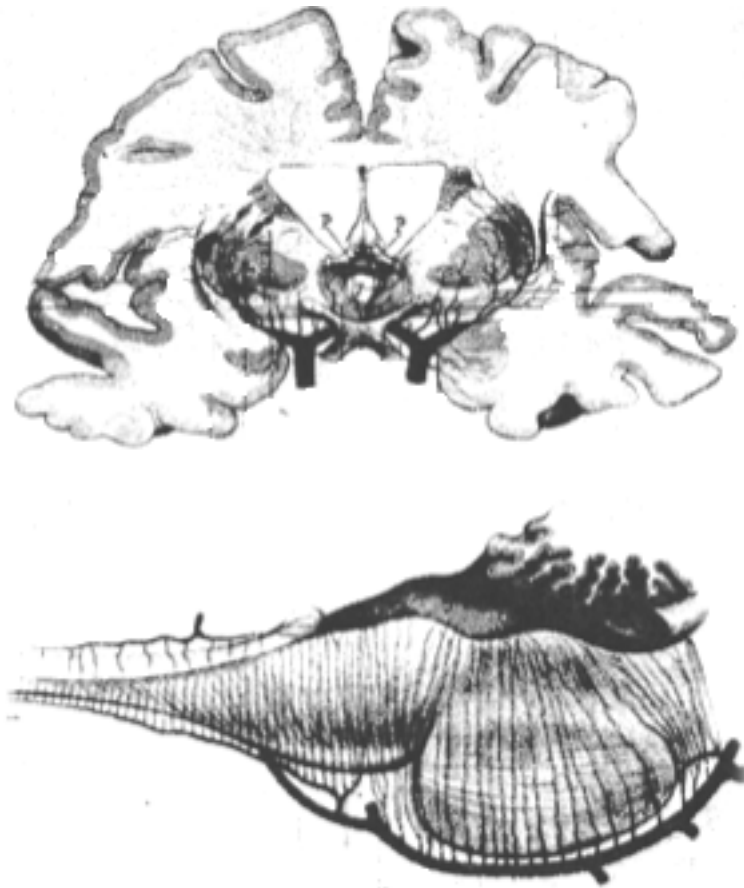


Figura 1. Dibujos de Duret (1874) sobre la vascularización intracraneal.

Charcot y otros^{15,16} describieron variaciones anatómicas, y Bouchard¹⁷ (Figura 2) la existencia de dilataciones arteriales segmentarias que podrían ser la causa de las hemorragias cerebrales (lo que posteriormente serán los ACV hemorrágicos aneurismáticos).



Figura 2. Dilataciones aneurismáticas intracraneales. Tomado de Bouchard (1822).

Fue, sin embargo, durante los primeros años del siglo XIX, con la diferenciación de la etiología isquémica o hemorrágica de la patología vascular cerebral, cuando la enfermedad carotídea comienza a tener interés en la comunidad científica, hasta que muchos años después, Chiari ¹⁸, en 1905, y Ramsay-Hunt¹⁹, en 1914, establecen por primera vez que la enfermedad vascular cerebral se origina en la bifurcación carotídea del cuello. En sus palabras, los accidentes isquémicos transitorios debían considerarse síntomas de claudicación intermitente cerebral, prodrómicos de un ictus mayor. De hecho, sugirieron que las arterias carótidas deberían ser examinadas clínicamente, una idea que sería clave para la introducción de la arteriografía cerebral en los años 20, el ultrasonido en los 60, y, más contemporáneamente, la resonancia magnética nuclear y la tomografía craneal computadorizada.

A pesar de estas tempranas comunicaciones, el trabajo en este área permaneció estancado hasta que en los años 30, Moniz y colaboradores describieron el primer uso de la arteriografía como método diagnóstico de enfermedad carotídea. Johnson y Walker revisaron con posterioridad 101 casos de oclusión carotídea

arteriográfica con clínica cerebrovascular, y comenzaron a madurar la idea de la arterectomía carotídea o la gangliectomía cervical para evitar el vasoespasmo cerebral, el cual, a su juicio, debería ser una causa fundamental de discapacidad tras el ictus inicial.

Hasta los años 50, sin embargo, la trombosis carotídea como causa de enfermedad cerebrovascular continuaba en debate, sugiriéndose incluso la sífilis o los traumatismos como posible causa fundamental. Fue finalmente en el año 1954 cuando Fisher y Adams²⁰ establecen por primera vez, y de manera contundente, que la enfermedad carotídea aterosclerótica podría provocar infartos cerebrales, siendo precedido este evento muchas veces por ataque isquémicos transitorios fruto de la embolización de pequeñas partículas originadas en la placa carotídea.

5. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad carotídea aterosclerótica.

Antes de generalizarse el uso de la endarterectomía como cirugía preventiva de ictus, los procedimientos quirúrgicos sobre la ACI se habían realizado por otras razones con resultados, generalmente, poco satisfactorios. La primera documentación moderna de cirugía carotídea data del año 1793, cuando Hebenstreit liga de forma directa la ACI como tratamiento de un aneurisma en dicho territorio, sin objetivarse consecuencias neurológicas en el enfermo.

Fue en el año 1953, mucho más tarde, cuando se documenta una de las primeras endarterectomías carotídeas, siendo en 1954 cuando Eastcott ²¹y asociados (Figura 3) reconstruyen con éxito la ACI de una paciente etiquetada de “hemiplejia intermitente”.



*Figura 3. Fotografía tomada durante la primera endarterectomía carotídea exitosa.
De espaldas, el Dr. Eastcott.*

A partir de entonces, la idea de la prevención de la enfermedad cerebrovascular clínica utilizando la cirugía carotídea sobrevolaba por la comunidad científica hasta que en 1975, Michael DeBakey ²² publica los resultados de un estudio multicéntrico, probablemente el primero de los grandes ensayos sobre enfermedad carotídea y enfermedad cerebrovascular, en el que compara la evolución de las pacientes sometidos a EC y aquellos en los que su enfermedad aterosclerótica se manejaba con el tratamiento médico contemporáneo. En ese artículo, DeBakey pone de manifiesto que su primer enfermo intervenido, en el año 1953 (posiblemente antes que Eastcott) había sobrevivido 19 años libre de sintomatología neurológica, antes de morir por un infarto coronario.

A partir de entonces, pequeñas comunicaciones y series de casos enfatizaban el interés de la endarterectomía carotídea como un tratamiento efectivo en la prevención secundaria de los ACV carotídeos. Fueron, sin embargo, dos grandes ensayos clínicos multicéntricos publicados en 1998 los que demuestran el beneficio de la endarterectomía carotídea en los pacientes con estenosis carotídea sintomática crítica: el estudio NASCET²³ (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) y el ECST²⁴ (European Carotid Surgery Trial).

En el ECST, el más antiguo en inicio de reclutamiento de ambos, el riesgo de ACV ipsilateral a 3 años de seguimiento se redujo de un 21,9 % a un 9,6 % tras la cirugía. NASCET mostró una reducción del 26,6% al 12,6%. Valorando los eventos

a 30 días, el riesgo global de ACV y muerte fue del 7 % en el ECST y del 6,5 % en NASCET.

Se ha intentado de la misma forma demostrar el beneficio en tratar individuos con estenosis en la ACI sin antecedentes de síntomas neurológicos en territorio cerebral carotídeo (individuos considerados asintomáticos). Sin embargo, los resultados de los dos ensayos más grandes publicados a tal efecto han sido menos significativos en beneficio absoluto. El ACAS²⁵ (Asymptomatic carotid Atherosclerosis Study) y el ACST²⁶ (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) mostraron una reducción del riesgo de ACV o muerte a 5 años del 11,5 al 5,1% y del 4,2% al 2,1 % respectivamente.

6. Historia del tratamiento endovascular de la enfermedad carotídea.

El desarrollo de microcatéteres, agentes trombolíticos y dispositivos intravasculares ha hecho posible en los últimos años el tratamiento del ictus.

En los tempranos 60, se introdujo el concepto de la angioplastia transluminal percutánea, y Charles Dotter fue uno de los primeros en publicar la técnica a seguir para la implantación de un stent intravascular mediante abordaje percutáneo. Paralelamente al desarrollo las técnicas angiográficas, la complejidad creciente de los tratamientos intraluminales se convertían en realidades tangibles.

Lussehopp y colaboradores demostraron la posibilidad de cateterización de arterias intracraneales utilizando un material, hoy en día rudimentario, mezcla de catéter y balón de angioplastia. Era el año 1964. En 1977, Andreas Gruentzig²⁷, un radiólogo suizo, fue el primero en realizar con éxito una angioplastia coronaria transluminal percutánea. En ese momento se data la eclosión de las técnicas endovasculares que hoy en día conocemos, con el desarrollo de stents, guías y catéteres cada vez más específicos, progresivamente más material, más sencillo y menos lesivo. Mass y colaboradores, en los años 80 y en la Universidad de Zurich, desarrollan los primeros stents autoexpandibles para tratar enfermedad estenótica en las arterias ilíacas, la aorta y la vena cava. Sin embargo, el primer acto terapéutico

endovascular documentado sobre el territorio cerebrovascular se produjo en la década de los 70 cuando Serbinenko²⁸ consigue la exclusión de un aneurisma cerebral utilizando un microcatéter diseñado por él mismo.

Uno de los primeros manuscritos publicados en los que consta una serie considerable de pacientes tratados mediante ASC fue publicado en el año 1997 por Yadav y asociados²⁹ desde la Universidad de Alabama en Birmingham. Un total de 107 individuos (126 arterias tratadas) fueron tratados (59 % sintomáticos) mediante ASC, con una incidencia 0 de ictus, una sola muerte a 30 días y una incidencia acumulada de ACV del 7,9 %.

Basándose en la experiencia de Birmingham, Roubin et al.³⁰ comunicaron seguidamente una serie de pacientes tratados en la Universidad de Alabama y el Lenox Hill Hospital de Nueva York. 604 arterias fueron intervenidas en 528 pacientes consecutivos en un periodo de 5 años, con una tasa final combinada de muerte y ACV a 30 días del 8,1 %, de ictus menor del 5,5 % y de ictus mayor del 1,1 %.

7. Angioplastia y Stent carotídeo: Evidencia actual .

El primer ensayo clínico aleatorizado multicéntrico sobre ASC completado fue el CAVATAS³¹. El ensayo se inició en 1992, antes incluso de la disponibilidad real del stent para el intervencionismo carotídeo, de modo que sólo el 25 % de los individuos incluidos en el brazo endovascular, y sólo al final del reclutamiento, recibieron stent. Es por ello que el ensayo es una gran experiencia sobre la angioplastia simple en la enfermedad aterosclerótica carotídea extracraneal comparada con la endarterectomía. Sin embargo, los resultados comparativos entre ambas opciones terapéuticas fueron similares: en aproximadamente 500 individuos reclutados, más del 90 % sintomáticos, no se encontraron diferencias a los 30 días ni a los 3 años de seguimiento en cuanto a la incidencia de muerte, cualquier ACV ni ACV invalidante. Dos aspectos de este estudio son especialmente relevantes: la incidencia combinada de muerte y ACV en el brazo de endarterectomía (9,9%), mucho mayor que la existente en poblaciones similares

del NASCET y el ECST (6,5 % y 7% respectivamente), y la excelente permeabilidad, testada a 3 años, de las dos opciones terapéuticas.

Iniciado por Schneider en 1996, el primer estudio aleatorizado incluyendo la ASC como opción terapéutica, el *Carotid Wallstent® Trial*, testó el Wallstent® (Boston Scientific, Miami, Florida, EE.UU), un dispositivo empleado hasta entonces en el árbol traqueobronquial, en pacientes sintomáticos considerados de alto riesgo quirúrgico para la realización de una endarterectomía clásica. Aproximadamente 200 pacientes habían sido aleatorizados cuando el Consejo de Vigilancia de Datos e Inocuidad (DEMB) detuvo el ensayo al considerar que los objetivos de no inferioridad planteados en el diseño del ensayo no serían alcanzados cuando se lograra la cifra objetivo de reclutamiento de 600. Analizando los datos preliminares, aunque los resultados a 1 año no mostraban diferencias significativas entre la EC y la ASC, una fuerte tendencia no asumible a favor de la cirugía se comenzaba a percibir. Existen, sin embargo, numerosas críticas sobre el diseño y desarrollo de este estudio: por un lado, la ausencia de estudios en Fase I limitan la potencia estadística del ensayo, que utiliza un dispositivo cuyo comportamiento en el territorio carotídeo sólo se conocía en base a pequeñas series o casos únicos ; por otro lado, las definiciones de las variables finales de estudio (“*endpoints*”) fueron, cuanto menos, discutibles. Además, el Wallstent traqueobronquial (que necesitaba un introductor de 8 *French* y se desplegaba utilizando guías de 0,035) y la ausencia de dispositivos de protección embólica no fueron las mejores condiciones tecnológicas para el desarrollo de un buen ensayo que de verdad valorase la realidad de la ASC. Un médico con experiencia previa en ASC carotídeo de 3 casos, el requerimiento para participar en el ensayo, parece también hoy en día absolutamente insuficiente .

Muchas de estas observaciones sirvieron para el diseño de ensayos más robustos en un futuro muy cercano.

Gracias a los esfuerzos de la industria, trabajando codo con codo con los médicos, en la búsqueda de nuevos dispositivos, nuevos diseños y nuevos materiales, en los últimos años de la década de los 90 se consiguieron los primeros stents

especialmente diseñados para el territorio carotídeo y los primeros dispositivos de protección embólica. Después de una pequeñas series y de análisis de viabilidad, los primeros ensayos en fase III se iniciaron en el seno de estudios IDE para conseguir la aprobación de los dispositivos por la FDA americana. Estos estudios tenían como objetivo pacientes con alto riesgo quirúrgico para afrontar una endarterectomía debido a condiciones médicas o anatómicas, que se obtuvieron partiendo de los criterios de exclusión de ensayos previos o de subgrupos con resultados especialmente pobres en experiencias quirúrgicas. Hasta nuestros días se han completado 7 ensayos clínicos contando con estos pacientes de alto riesgo quirúrgico, con un reclutamiento total de más de 3000 individuos en el seno de ensayos multicéntricos, neurológicamente controlados, con laboratorios centrales de análisis angiográficos y comités de eventos clínicos.

Estos ensayos de “alto riesgo” pueden dividirse en aleatorizados (sólo el estudio SAPPHIRE³²) y en registros (ARCHeR³³, BEACH³⁴, CABERNET³⁵, CREATE³⁶, Maverick Y Maverick II³⁷, SECuRITY/CAPTURE³⁸), todos ellos diseñados con fórmulas de no inferioridad, y comparando directamente los resultados del registro con los datos del brazo quirúrgico del SAPPHIRE, un criterio objetivo formulado por la FDA, que contaba con una incidencia de eventos adversos mayores a 12 meses del 12,6 %.

El estudio SAPPHIRE reclutó 747 pacientes de alto riesgo quirúrgico entre 2000 y 2002 (ampliado en los últimos años con la publicación de los datos del registro, con un total de 2001 individuos), siendo 334 aleatorizados y 413 asignados a stent o cirugía basándose en el criterio de un panel multidisciplinar (cirujano, neurólogo, intervencionista) en cada institución participante.

En el brazo de ASC se empleó el stent Precise® y el filtro Angioguard® de protección embólica distal (ambos de Cordis Corporation, Miami Lakes, Florida, EE.UU.). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las variables demográficas y patológicas de base en los grupos quirúrgico-endovascular, con un 28 % de pacientes sintomáticos y un 20 % octogenarios. El criterio final de valoración compuesto muerte más ACV más Infarto de Miocardio a 30 días más cualquier ACV o muerte de etiología neurológica de los 31 días a 1 año de seguimiento fue de 12,2% y 20,1 % (p=0,05)

para el brazo endovascular y quirúrgico respectivamente. Además de conseguir el objetivo de no inferioridad, las tasas de revascularización del vaso objetivo, incluyendo cualquier actuación quirúrgica o endovascular sobre el vaso previamente intervenido, (0,6 % vs 4,3% , p = 0,04) y parálisis de pares craneales (0% vs 4,9 %, p= 0,003) favorecerían también la ASC. Fue en base a estos datos cuando en Abril de 2004, el comité de valoración de la FDA recomendó la aprobación de los dispositivos empleados en este ensayo.

Después del SAPPHIRE, una larga serie de registros se han completado – y siguen actualmente en ejecución- enfocados básicamente en conseguir la aprobación de los dispositivos empleados en cada uno. Los registros de impacto publicados hasta el momento se recogen en la Tabla 1

Stent empleado	Manufacturador	Nombre del ensayo	Número de pacientes
Acculink®	Guidat/Abbot Vascular	ARCHER	581
EXACT®	Abbot Vascular	SECURITY	305
Wallstent®	Boston Scientific	BEACH	480
Nexstent®	Endotex/Boston Scientific	CABERNET	454
Protege®	Ev3	CREATE	419
Exponent®	Medtronic	MAVERIC	399

Tabla 1: Registros de impacto en stent carotídeo publicados hasta Enero 2011.

A pesar de este objetivo fundamental, y del empleo de dispositivos diferentes, todos estos registros tienen muchos elementos en común que hacen que puedan ser comentados conjuntamente, al compartir criterios de inclusión, definiciones y criterios finales de valoración, aunque no sean directamente comparables debido a la diferente calidad de los diseños. Como el SAPPHIRE, todos los registros han sido y son multicéntricos y monitorizados por un comité de eventos clínicos, con centros de valoración independiente neurológica, angiográfica y ultrasonográfica.

Tanto los criterios de inclusión como los criterios de valoración final son, también, muy semejantes al SAPPHIRE, aunque la mayor parte de los registros detallados no tienen en cuenta los eventos neurológicos o cualquier muerte por encima de los 30 días posteriores a la intervención. En general, el éxito técnico de todos los dispositivos fue muy bueno, con más del 95 % de los filtros y del 99 % de los stents correctamente desplegados. En la Figura 4 se representa un resumen de los resultados combinados de todos los registros a 30 días en comparación con el brazo de endarterectomía del SAPPHIRE, que sirve como control histórico.

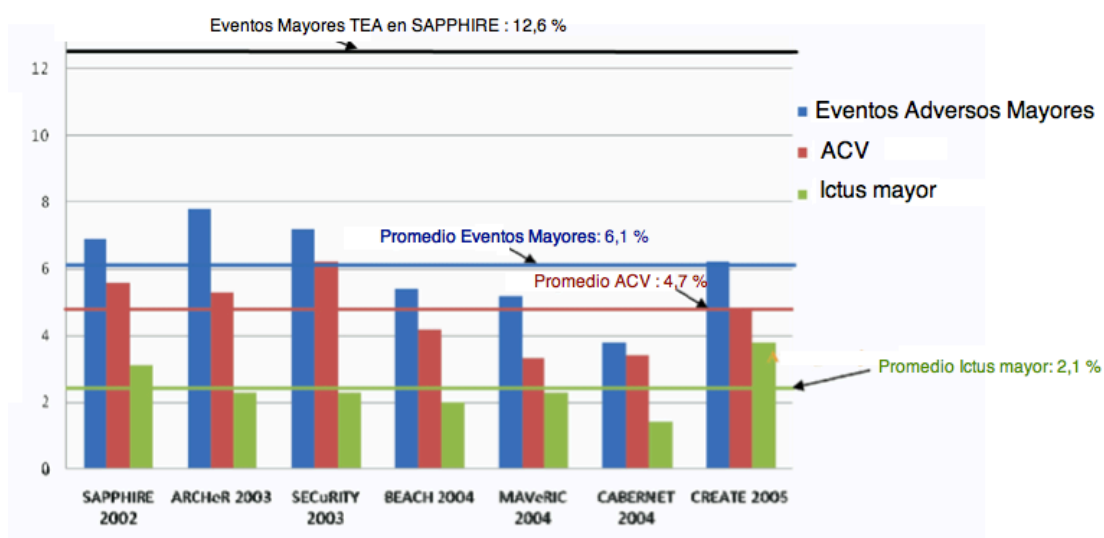


Figura 4. Resumen de los resultados combinados de todos los registros a 30 días en comparación con el brazo de endarterectomía del SAPPHIRE

Combinado los datos de todos los registros, y salvando la ausencia de aleatorización como potencial fuente de sesgos, pueden plantearse algunas cuestiones de importancia:

- el impacto de los ACV menores periprocedimiento fue insignificante a 1 año en los individuos con escala NIHSS de 0 o 1^{39,40}.
- un tiempo de colocación del filtro mayor de 20 minutos se ha asociado con peores resultados en el análisis multivariante⁴¹.
- las TLR se mantuvieron en todos los registros por debajo del 1 % al año.
- datos no publicados de un análisis prospectivo de costos del SAPPHIRE demostraron la ausencia de diferencias entre el brazo endovascular y quirúrgico.

Muchos de los datos de seguimiento de estos registros han servido para apuntalar los actuales resultados de eficacia y seguridad de la ASC. En el SAPPHIRE, la incidencia de ACV después de los primeros 30 días tras la intervención (es decir, excluyendo aquellos ACV considerados periprocedimiento) y tras 3 años de seguimiento fue semejante en los dos brazos de tratamiento, siendo además la TLR muy baja (a 3 años de seguimiento fue exactamente la mitad en el brazo endovascular). El registro Archer confirmó tanto la baja incidencia de ACV y TLR, ambas por debajo del 1 % al año. Finalmente, la supervivencia a 3 años en estos estudios, que, recordemos, incluyen pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico, parece ser similar a la de los grandes ensayos de endarterectomía (con individuos considerados de riesgo estándar); a pesar del diseño de “alto riesgo” parece ser que los individuos de estos registros no fallecen más y por eso muchos han sugerido el beneficio del tratamiento endovascular en este grupo de pacientes.

A modo de conclusión , los datos procedentes de todos estos registros parecen robustos y consistentes en cuanto a dispositivos, centros e investigadores, agrupando, además, un gran volumen de enfermos. En todos los casos, los resultados del tratamiento endovascular fueron no inferiores a la endarterectomía realizando una comparación directa con el control histórico del SAPPHIRE, y el coste de esta modalidad terapéutica no excedió al de la cirugía clásica.

Para confirmar todos estos datos surge el estudio CARESS⁴² (*Carotid Revascularization using Endarterectomy or Stenting Systems*), un estudio no aleatorizado, planteando una hipótesis de no inferioridad, con reclutamiento entre 2001 y 2002, que permitía al centro reclutador elegir el tipo de tratamiento, siempre que se mantuviese una razón de reclutamiento 2:1 a favor del brazo quirúrgico, siendo incluidos todo un crisol de individuos (no sólo de alto riesgo). En los pacientes del brazo endovascular se utilizaron los stent Percusurge Guardwire® (Medtronic, Minneapolis, EE.UU.) y el Wallstent® (Boston Scientific, Massachusetts, EE.UU.). El criterio de valoración final en los 397 pacientes reclutados fue la incidencia combinada de ACV-muerte a 1 año. A pesar de la ausencia de aleatorización en el diseño, los grupos diferían solamente en la

existencia de más procedimientos previos sobre el territorio carotídeo en el grupo de ASC. A un año, existía una menor incidencia de ACV en el grupo endovascular (5,5% vs 9,8%) aunque no significativa ($p=0,30$).

Dos ensayos aleatorizados más, publicados en 2006 han añadido nuevos datos a la confrontación literaria ASC-endarterectomía, aunque no en la misma dirección que los anteriores. El ensayo SPACE ⁴³ fue un estudio aleatorizado en pacientes sintomáticos con riesgo quirúrgico moderado con estenosis carotídea mayor del 50% (según criterios NASCET) realizado en Alemania, y patrocinado por varias instituciones y compañías. Tres stents diferentes y 5 dispositivos de protección embólica fueron utilizados en el ensayo (aunque solo el 27 % de los procedimientos endovasculares emplearon realmente el dispositivo de protección), con un criterio de valoración final compuesto por cualquier ACV ipsilateral y cualquier muerte a 30 días. El diseño estadístico de no inferioridad, con un límite delta de 2,5 %, una potencia del 80 % y una asunción de error tipo I máximo del 5 % precisaba de 950 pacientes por brazo de tratamiento. Sin embargo, el comité de seguimiento clínico detuvo el estudio cuando se habían enrolado 1200 individuos debido a que, en función de los datos con los que contaban hasta ese momento (año 2006) necesitarían 2500 individuos para conseguir demostrar el objetivo de no inferioridad, careciendo, en ese momento, de financiación para ello. Sin embargo, el análisis intermedio de estos datos demostró una diferencia significativa en los resultados en función de la edad en el grupo endovascular y no en el quirúrgico, que provocaba una incidencia de ACV del 6,5 % directamente relacionada con la edad. Utilizando un modelo de regresión, se marcó la edad de 68 años como punto de inflexión en la incidencia de ACV (2,7 % por debajo, 10,8 % por encima), lo que podría traducirse en un mayor beneficio de la ASC en los pacientes más jóvenes. En resumen, el SPACE pareció mostrar una casi equivalencia entre ambos tratamientos en los 1200 pacientes incluidos, todos sintomáticos, a pesar de la falta de dispositivos de protección embólica en la mayoría de los procedimientos. Es necesario recordar que la imposibilidad de alcanzar el objetivo de demostrar la no inferioridad fue producto de un error de cálculo inicial y una ausencia de fondos para conseguir un mayor reclutamiento, no por la ausencia de no inferioridad *per se*.

El estudio EVA-3S⁴⁴, subsiguiente en el tiempo, inició su reclutamiento en Francia entre el año 2000 y el 2005, y fue financiado en su totalidad por las autoridades sanitarias francesas. Sus criterios de inclusión fueron muy semejantes al SPACE: pacientes sintomáticos en los 6 meses anteriores al reclutamiento, con estenosis mayores del 60 % según criterios NASCET y moderado riesgo quirúrgico, fueron aleatorizados en proporción 1:1 a ASC o endarterectomía clásica, con un criterio final de valoración de cualquier muerte o ACV a 30 días. En un tiempo similar al SPACE, el EVA-3S, sin embargo, reclutó menos de la mitad de pacientes. De hecho, el estudio fue detenido tras incluir 527 por cuestiones de seguridad al cumplir el criterio final de valoración el 9,6% de los individuos del brazo endovascular frente a sólo el 3,9% del brazo quirúrgico ($p= 0,01$). Sin embargo, analizando los pormenores del ensayo, se aprecian francas deficiencias en el entrenamiento y la corta experiencia de los intervencionistas implicados en el tratamiento de los pacientes asignados a técnicas endovasculares, lo que fue, al menos en parte, responsable de una tasa de intervenciones emergentes en el postoperatorio nunca vistas en la literatura (resultando el 5% de ellas en ACVs agudos). Es llamativo que para que un cirujano participase en el estudio, necesitaba acreditar una experiencia de 25 endarterectomías anuales, mientras que un intervencionista (cirujano, radiólogo, cardiólogo) podía participar si en su vida había acumulado 3 tratamientos endovasculares sobre el territorio carotídeo. Es más, un operador novel, sin experiencia previa, podía participar como terapeuta endovascular bajo la tutela de otro “técnico” que acreditase la experiencia anterior; y sorprende que dos terceras partes de los participantes en el ensayo se encontrasen bajo este tutelaje novel. Es probable que también contribuyesen a los malos resultados la ausencia de generalización del empleo de dispositivos de protección embólica, y la no predilatación de las lesiones, así como el uso masivo de anestesia general (más del 30 % de los pacientes).

Los devastadores resultados de estos dos ensayos (SPACE y EVA-3S) combinados con los defectos en su diseño y ejecución dejaron sembrada la duda sobre la idoneidad de un tratamiento mínimamente invasivo, con percepción *a priori* de

inocuidad, en pacientes sintomáticos con alto riesgo quirúrgico para endarterectomía. Podría ser que estos resultados reflejasen la realidad de la ASC carotídeo, pero el descarte de una técnica tan novedosa e inicialmente prometedora sólo basándose en estos ensayos fue abandonado por la comunidad científica, que reclamaba la existencia de estudios más exhaustivos para elaborar conclusiones.

Los estudios post-comercialización realizados en EE.UU. (los PMS en el seno de la FDA) desde la aprobación de los primeros dispositivos especialmente diseñados para la ASC han arrojado resultados en muchos casos favorables y, además, muy válidos. Como condición previa a la aprobación definitiva de cualquier nuevo dispositivo o herramienta terapéutica, la FDA norteamericana desarrolla un programa de estudios post-comercialización con el fin de identificar eventos desfavorables o reacciones raras relacionadas con el dispositivo a testar (con frecuencia generalmente inferior al 1%). En el caso particular de la ASC, la posibilidad de transferir la tecnología y la propia técnica de los ensayos clínicos, realizados en condiciones ideales, a la clínica habitual, así como el desarrollo de programas de entrenamiento elaborados por la industria farmacéutica y la propia FDA, fue también un objetivo fundamental de los PMS. Paso previo a la discusión de los resultados de estas experiencias es entenderlas en sí mismas. En el CASES-PMS⁴⁵ (*Carotid Artery Stenting With Emboli Protection Surveillance Post-Marketing Study*), CAPTURE(*Carotid RX ACCULINK®/RX ACCUNET™ Post-Approval Trial to Uncover Unanticipated or Rare Events*), EXACT (*Emboshield ® and Xact™ Post Approval Carotid Stent Trial*) y CAPTURE 2⁴⁶

los pacientes y sus datos relativos, la supervivencia y su seguimiento clínico se efectuaron de manera prospectiva, todos recibieron valoración neurológica independiente antes y 30 días después del procedimiento, y los resultados fueron evaluados por comités de eventos clínicos, también independientes.

Estos registros cuentan hoy en día con datos globales de más de 10,000 individuos, mucho más de los 1500 que habitualmente exige la FDA, siendo, en su conjunto, los datos multicéntricos, propectivos, neurológicamente controlados y supervisados más extensos sobre revascularización carotídea jamás reunidos.

Los resultados publicados del CASES y CAPTURE confirmaron la ausencia de eventos directamente relacionados con los dispositivos, lo que vino a corroborar la posibilidad real de transferencia de la tecnología al entorno clínico, y no sólo su aplicabilidad en la investigación básica, validando además los programas de entrenamiento diseñados por la industria y la FDA. No sólo estos registros reunieron datos con resultados infinitamente mejores que los primeros ensayos clínicos (SAPPHIRE y Archer), sino que además , en el caso del registro patrocinado por Abbot Vascular, se objetivó una mejora continua de los resultados a lo largo de los 3 años de duración.

Esto es especialmente relevante si tenemos en cuenta que tras los estudios NASCET y ACAS, la mortalidad después de la generalización de la endarterectomía carotídea en más de 100 000 pacientes fue tres veces mayor que la encontrada originalmente en los estudios⁴⁷.

Además de consiguiendo los objetivos iniciales ya detallados, los registros PMS han aportado una excelente documentación sobre la revascularización carotídea endovascular que no podría haber sido recolectada de los ensayos iniciales , mucho menos extensos. Algunos de estos datos aportados por los registros han sido:

- la definición de algunos factores predictores de fracaso en la ASC, como son:
 - o la edad avanzada (por encima de los 80 años), algo consistente con la mayor parte de técnicas invasivas y procedimientos quirúrgicos
 - o el estado sintomático. Además de ser los pacientes que a largo plazo consiguen más beneficio, son también el subgrupo de mayor riesgo. A diferencia de la endarterectomía, los pacientes sometidos a ASC las dos semanas siguientes a un ACV cuentan con un incremento del riesgo de un ACV periprocedimiento dos veces mayor que los que lo hacen después de este periodo ventana, lo que puede estar relacionado con el comportamiento de la placa carotídea durante el tratamiento endovascular
 - o el uso de varios stents sobre el mismo paciente y la predilatación sin el uso concomitante de un dispositivo de protección embólica,

ambos probablemente relacionados con la inexperiencia del operador o la complejidad anatómica de la lesión

- aproximadamente el 20 % de todos los ACVs que acontecen en la ASC (una tasa cruda del 1 % aproximadamente) tienen lugar en el territorio contralateral no tratado, siendo este evento independiente de la edad del sujeto, su estado sintomático o asintomático o la experiencia del operador. Esto se encuentra en relación directa con la existencia de embolización durante la manipulación del arco aórtico y la carótida común, tema que será discutido posteriormente
- aproximadamente un tercio de todos los ACVs que ocurren relacionados con la ASC se producen más allá de las 24 horas después del procedimiento, hecho cuya etiología, hoy en día, sigue en discusión.

Los registros más modernos, CAPTURE 2 y EXACT, consiguieron no rebasar el umbral del 3 % de eventos postoperatorios postulado por las guías de la AHA de 1998 como estándar necesario para el intervencionismo carotídeo en asintomáticos. Este objetivo nunca ha sido demostrado hasta el momento por la endarterectomía carotídea por ninguna serie prospectiva multicéntrica en pacientes de alto riesgo.

Los datos de los primeros estudios aleatorizados y registros, detallados anteriormente, sirvieron como plataforma y desafío para la industria médica y colectivo científico a tratar de depurar unos dispositivos y una técnica con mucho prometedores. Con unas herramientas tecnológicas endovasculares maduras y bien establecidas y el progresivo incremento en la experiencia de los terapeutas, se plantearon los dos ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados más recientes en este tema: el estudio CREST⁴⁸ (*Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial*) y el ICSS⁴⁹ (*International Carotid Stenting Study*).

El estudio ICSS es un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado y controlado, con valoración cegada de los resultados. Los pacientes con estenosis carotídea recientemente sintomática fueron aleatorizados en proporción 1:1 a ASC

y cirugía, y seguidos posteriormente por clínicos no directamente implicados en el estudio. Reclutó finalmente 1713 pacientes (855 fueron aleatorizados a ASC, 858 a endarterectomía), muchos más que el SPACE o el EVA-3S, tomando como criterio final de valoración el complejo muerte-cualquier ACV incapacitante en cualquier territorio. A 120 días de seguimiento, se objetivaron 34 eventos en el grupo stent, y 27 en el quirúrgico (HR 1,28, IC al 95 % 0,77-2,11). La incidencia de ACV, muerte o Infarto Agudo de Miocardio periprocedimiento fue 8,5 % en el grupo endovascular frente al 5,2 % en el grupo endarterectomía (HR 1,69, IC 95 % 1,16-2,45 p = 0,006). El riesgo de cualquier ACV (HR 1,92 ; 1,27-2,89) y muerte de cualquier etiología (HR 2,76; 1,16-6,56) fue mayor en el grupo sometido a ASC.

En el ICSS, los terapeutas debían acreditar amplia experiencia intervencionista en el territorio carotídeo, pudiendo elegir según su criterio la utilización de stents y demás dispositivos, no siendo tampoco obligatorio el uso de dispositivos de protección embólica (se emplearon aproximadamente en el 72 % de los individuos del grupo endovascular).

Aunque no disponemos en el momento actual de los datos a 3 años de seguimiento, el objetivo primario del ensayo, con los eventos registrados a 120 días parece que la alternativa quirúrgica se comporta como más segura que la ASC. El riesgo de aparición de efectos adversos mayores, incluyendo ACV, muerte o infarto de miocardio a 120 días se estimó un 3,3 % mayor en el grupo endovascular, comparado con la endarterectomía clásica, si bien la mayor parte de ACV del grupo stent fueron no incapacitantes. Si tenemos en cuenta el alto porcentaje de eventos a 120 días, la mayor parte de ellos periprocedimiento, es probable que los datos a 3 años no varíen en mucho lo acontecido en los primeros momentos del ensayo.

El estudio CREST, un ensayo aleatorizado diseñado para comparar la eficacia de la ASC en pacientes con riesgo quirúrgico normal, concluyó la inclusión en el 2008 con un total de 2522 individuos reclutados. Hasta el momento es, por ello, el ensayo aleatorizado más extenso, contando con suficiente potencia estadística para detectar diferencias entre los dos procedimientos. Es también el ensayo más reciente que incluye pacientes sintomáticos (con estenosis angiográficas mayores o iguales al 50 %, o mayores o iguales al 70% en ultrasonidos) y asintomáticas (mayores o iguales al 50 % angiográficas o mayores o iguales al 70 % en

ultrasonidos). El criterio final de valoración del estudio es el trinomio ACV, IAM y muerte de cualquier etiología. Objetivos secundarios del estudio incluyen evaluación de restenosis, morbimortalidad postprocedimiento, calidad de vida, coste efectividad y diferentes resultados entre subgrupos considerados de alto riesgo.

El ensayo fue diseñado para cubrir la curva de aprendizaje relacionada con los procedimientos endovasculares, sobre todo en el territorio carotídeo, para así comparar la ASC de mejor calidad con la cirugía, requiriendo para la inclusión de cualquier intervencionismo una fase de acreditación directamente supervisada por los investigadores. Sólo pudieron utilizarse dentro del ensayo el stent Rx Acculink® y el sistema de protección embólica distal Rx Accunet® (ambos manufacturados por Abbot Vascular, Diegem, Bélgica).

Diseñado como un ensayo riguroso y estricto, con un periodo de aprendizaje incluido en el mismo, tratando de garantizar suficiente excelencia en el tratamiento endovascular, criterios de inclusión y exclusión de individuos bien definidos, y protocolos cerrados de seguimiento a corto y largo plazo, con un 53% de individuos sintomáticos y un seguimiento medio de 2,5 años, el análisis del criterio compuesto muerte-IAM-ACV no fue capaz de demostrar la existencia de diferencias significativas entre la ASC y la cirugía (7.2% v 6.8%; HR 1.11; $P = 0.51$), a costa de una incidencia probablemente demasiado elevada de IAM en el grupo endarterectomía (2,3 %). La incidencia de cualquier ACV en los 30 días siguientes al procedimiento fue significativamente mayor en el grupo endovascular (4.1% vs 2.3%; $P=0.01$) no habiendo diferencias que alcanzasen el rango de la significación si tenemos en cuenta sólo los ACV mayores (0,9% en el grupo endovascular frente al 0,7 % en el grupo quirúrgico). Algunas dudas han surgido en torno al impacto relativo sobre la calidad de vida de los ACVs e isquemias miocárdicas periprocedimiento en los pacientes. En el estudio CREST, a 1 año, la calidad de vida se veía muy reducida en los individuos con ictus mayor o menor, pero no en aquellos con IAM. La falta de detección en el detrimento de la calidad de vida en los pacientes con eventos cardiacos periprocedimiento puede deberse a la utilización de técnicas no suficientemente específicas en el diagnóstico de isquemia miocárdica (por ejemplo, los marcadores bioquímicos), lo que puede asimismo

explicar el que la incidencia de eventos coronarios en el CREST sea mucho mayor a la comunicada en la literatura con anterioridad.

Los resultados comparativos entre stent y endarterectomía estratificados por sexo o estado sintomático no alcanzaron la significación, a pesar de que la incidencia de eventos adversos fue mayor en el grupo sintomático. Respecto al efecto de la edad, y de forma consistente a lo comunicado previamente en el SPACE, los resultados en pacientes menores de 70 años favorecieron a la ASC, mientras que en mayores de esta edad la endarterectomía obtuvo mejores valores.

8. Estenosis Carotídea Asintomática.

De toda la población mayor de 65 años, entre un 5 y un 10 % contará con un estenosis carotídea con una severidad entre un 50-99 % sin relacionarse con síntomas neurológicos , aumentando la prevalencia hasta un 12 % en pacientes con enfermedad arterial periférica y hasta un 25 % si se añade HTA^{50,51}.

Aunque hasta el momento, 5 ensayos aleatorizados y controlados han comparado la endarterectomía carotídea con el mejor tratamiento médico, sólo dos , el estudio ACAS ⁵² (*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*) y ACST⁵³ (*Asymptomatic Carotid Surgery Trial*) han influido de verdad la práctica médica, mostrando un beneficio en el tratamiento quirúrgico frente a la alternativa médica , con una reducción absoluta de riesgo de hasta el 18,5 %.

Aunque no es el motivo del presente trabajo, serán necesarios todavía muchos estudios para clarificar el verdadero beneficio del tratamiento intervencionista sobre la estenosis carotídea frente a la alternativa médica óptima, sobre todo en determinados subgrupos de pacientes como mujeres y octogenarios.

9. Estudio de la isquemia cerebral aguda con Resonancia Magnética Nuclear de Difusión – Perfusión .

La adquisición de imágenes de RMN utilizando secuencias de difusión-perfusión permite objetivar regiones cerebrales isquémicas minutos después de la aparición de síntomas (fase hiperaguda del ACV), habiendo demostrado ser una modalidad de imagen reproducible con una alta sensibilidad (88 al 100 %) y especificidad (95 a 100 %)⁵⁴⁻⁶⁰.

Se ha acreditado también la consistencia en la lectura de las imágenes realizada por neuroradiólogos experimentados, con una baja variabilidad interobservador⁶¹⁻⁶².

Tras un insulto isquémico cerebral, el subsiguiente deterioro en la maquinaria energética neuronal provocado por la falta de oxígeno y la anaerobiosis relativa, se produce un deterioro en la función de las membranas celulares, perdiendo la capacidad de regular los flujos de agua e iones, tan importantes en el mantenimiento del potencial de membrana en las células nerviosas. Este deterioro funcional parece provocar una restricción en la difusión de agua desde dentro hacia fuera de la célula, generando un edema intracelular relativo, responsable, en primera instancia, de una hiperseñal en la secuencia de imágenes de difusión.

Este realce aparece entre 5 y 10 minutos después del inicio de la focalidad sintomática y permanece hasta 2 semanas después^{63,64}.

10. El problema de la embolización durante la angioplastia y stent carotídeo.

El ictus agudo continua siendo la complicación más devastadora de los procedimientos terapéuticos sobre el territorio carotídeo, tanto quirúrgicos como intervencionistas. Aunque se han descrito numerosas etiologías diferentes, la mayor parte de ellos son de naturaleza embólica. Riles y asociados⁶⁵ examinaron los resultados de 3062 endarterectomías realizadas en un periodo de 26 años, identificando 20 mecanismos diferentes de ictus perioperatorio, incluyendo isquemia durante el clampaje, trombosis y embolismo e incluso hemorragia intracraneal. Durante el periodo del estudio, aunque el riesgo de ACVA fue decreciendo progresivamente, la trombosis carotídea y el embolismo cerebral fueron la causa más frecuente, permaneciendo su incidencia bastante constante. Se postulaba entonces que la mayor parte de estos fenómenos tromboembólicos podrían evitarse realizando una técnica más meticulosa, evitando la manipulación

excesiva del bulbo y la placa carotídea. Sin embargo, aunque la endarterectomía puede realizarse de manera más cuidadosa con la lesión a tratar, no así la ASC. De hecho, durante el tratamiento endovascular es necesario cruzar la lesión primero con una guía, a veces con un balón de angioplastia y finalmente con un stent, momentos todos ellos de manipulación de la placa.

El contenido de estas placas, en general material friable, puede embolizar hacia la circulación intracraneal durante todo el procedimiento, como demuestran análisis histopatológicos realizados ex vivo e in vivo, corroborado posteriormente con las señales de embolización intracraneal transitoria (HITS) detectados mediante monitorización continua con doppler transcraneal⁶⁶⁻⁶⁸.

Con el objetivo de minimizar los eventos embólicos perioperatorios, un gran número de estrategias neuroprotectoras han sido introducidas hasta nuestros días dentro de la técnica de ASC. El análisis histopatológico de los fragmentos desprendidos durante los procedimientos ha demostrado la existencia de dos tipos diferentes de partículas según su tamaño: macroémbolos (partículas mayores de 100 μm) y microémbolos (menores de 100 μm). Los macroémbolos, especialmente aquellos mayores de 200 μm , se asocian generalmente con clínica neurológica, bien en forma de AITs o como Ictus mayores. Por el contrario, los efectos de la microembolización no son bien conocidos, pudiendo posiblemente relacionarse con cambios cognitivos¹³⁶.

El uso de dispositivos de protección embólica en grandes series de pacientes ha sido descrito inicialmente en el árbol coronario, sobre todo en la reparación endovascular de injertos aorto coronarios con vena safena. El estudio SAFER⁶⁹ (*Saphenous and Vein Graft Angioplasty Free of Emboli Randomized*) fue el primer estudio aleatorizado multicéntrico que evaluó el empleo de dispositivos de protección embólica distal en las intervenciones coronarias. 801 pacientes fueron aleatorizados a ASC con o sin protección distal en forma de balón de oclusión distal. Valorando el criterio de evaluación final compuesto muerte- IAM-bypass aorto coronario urgente- TLR, se observó un 16,5 % de eventos en el grupo control frente a un 9,6 % en el grupo protegido ($p = 0,004$). Estos dramáticos resultados sugirieron que las lesiones con mayor tendencia embólica se podrían beneficiar

de algún tipo de protección frente a las mismas, siendo extrapolada la hipótesis a territorios ateroscleróticos complejos como el carotídeo.

Los datos publicados hasta el momento sobre los dispositivos de protección cerebral arrojan las siguientes cuestiones a debate:

- Se han objetivado partículas visibles desprendidas desde la placa carotídea y recogidas por filtros distales en hasta el 60 % de los procedimientos de ASC, siendo mayores de 2mm. en el 9 % de los casos⁷⁰
- En los datos del registro alemán, el uso de dispositivos de protección embólica se asoció con una incidencia de ACV ipsilateral significativamente más baja⁷¹ (1,7 % vs 4,1 %, p = 0,007)
- En las fases más tempranas del EVA 3S⁴⁴, la ASC sin protección se asoció con un RR de ictus ipsilateral a 30 días de 3,9 respecto a la opción con protección .
- Una revisión realizada en 2003 del registro mundial de ASC ⁷² encontró que las tasas de ACV y muerte fueron del 5,2 % en la ASC sin protección frente al 2,2 % en el grupo protegido.

Kastrup et al.⁷³ realizaron una revisión sistemática en 2003 en relación a los resultados precoces de la ASC con o sin protección cerebral, analizando estudios publicados desde 1990 hasta junio de 2002. En un total de 2357 pacientes se realizaron 2537 procedimientos sin protección mientras que en 839 individuos se realizaron 896 con protección. Ambos grupos fueron similares en la distribución de las variables edad, sexo, factores de riesgo cerebrovascular e indicaciones de intervencionismo carotídeo. La tasa combinada de muerte y cualquier ACV a 30 días en los grupos sintomático y asintomático fue del 1,8 % en el grupo con protección frente al 5,5 % en el grupo protegido ($\chi^2= 19,7$, p <0,0001). Este efecto protector fue fundamentalmente debido al descenso en los ACV menores (3,7 % en los pacientes sin protección, 0,5 % en los pacientes con protección, $\chi^2=22,4$, p<0,001) y ACV mayores (1,1 % en los pacientes sin protección, 0,3 % en los

pacientes con protección, $\chi^2=4,3$, $p<0,05$), mientras que las tasas de mortalidad no presentaron diferencias significativas. El análisis de esta combinación de experiencias es claro, al menos inicialmente: el uso de dispositivos de protección cerebral parece reducir el riesgo de complicaciones tromboembólicas durante la ASC.

11. Sistemas de protección embólica en el territorio carotídeo.

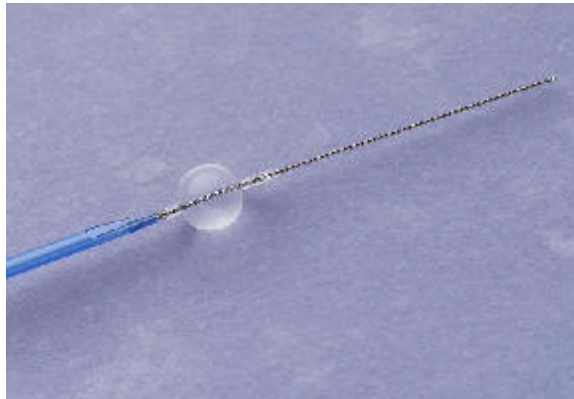
Existen 3 grupos fundamentales de dispositivos de protección embólica:

- dispositivos de protección distal
- dispositivos de protección proximal
- dispositivos de flujo reverso

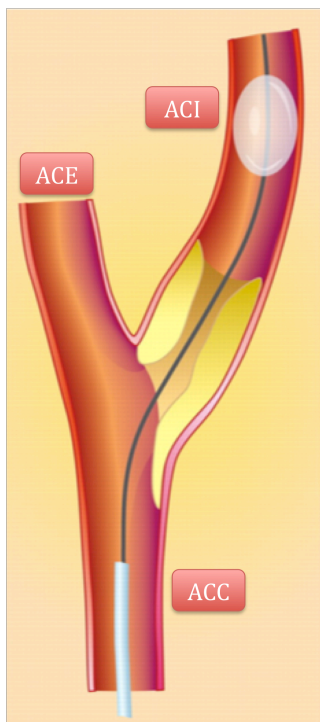
11.1. Dispositivos de protección distal.

Los dispositivos de protección distal interrumpen o filtran el flujo en la ACI distal, colocándose inmediatamente distales a la lesión carotídea, en una zona de anclaje que debe ser suficientemente recta, para así impedir la migración de partículas embolígenas hacia la circulación intracraneal.

La primera generación de dispositivos de protección distal fueron los balones oclusivos, directamente importados desde la revascularización coronaria: PercuSurge Guardwire Plus®, Export Catheter® (Medtronic, Minneapolis, EE.UU) y TriActiv Rx ® (Kensey Nash) . Derivados de la técnica de Theron, fueron el primer SPE en demostrar su eficacia en la protección cerebral⁷⁴ (Figuras 5 y 6).



*Figura 5 . Dispositivo de protección embólica distal en forma de balón de oclusión
(PercuSurge Guardwire Plus®).*



Esta técnica consiste en la oclusión de la carótida interna, distal a la lesión, con un balón a baja presión. De esta forma redirige el flujo hacia la carótida externa , y se crea una zona de flujo estanco donde quedan las partículas liberadas, que posteriormente se aspiran con un catéter, con o sin lavado activo. Su ventaja principal es su bajo perfil, muy cercano a una guía de 0,014 pulgadas, su excelente manejabilidad y su flexibilidad. Sin embargo, hoy en día han sido sustituidos en su totalidad por los dispositivos tipo filtro.

Figura 6. Esquema de colocación y funcionamiento de los dispositivos de protección embólica distal tipo balón de oclusión.

Los filtros de protección consisten en una estructura metálica de soporte unida a una membrana de poliuretano perforada o una malla de nitinol (Figuras 7 y 8).

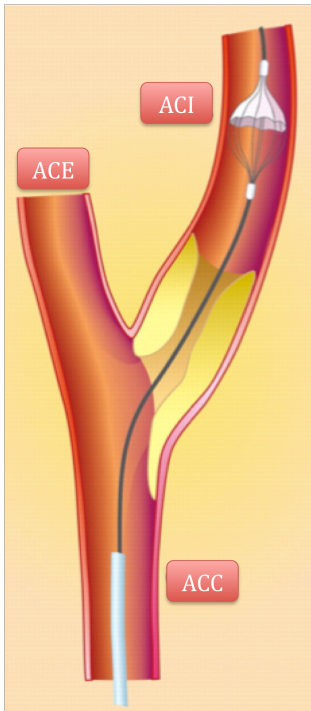
Generalmente están colocados en la parte distal de una guía de 0,014. Están basados en la idea intuitiva de atrapar los émbolos derivados de la ASC con las



Figura 7. Filtro de protección embólica Filter Wire EZ® .

ventajas de mantener el flujo cerebral y la visualización angiográfica permanente de la estenosis. Su posicionamiento, liberación y recuperación precisan de un catéter específico.

Los filtros distales se comportan como tamizadores selectivos, siendo capaces de



atrapar fragmentos embólicos de tamaño medio y grande, en general desde 80 μm de diámetro. Dos son los aspectos fundamentales a la hora de valorar los filtros comerciales disponibles en este momento (Epi Filter Wire® (Boston Scientific, Miami, Florida, EE.UU.), AngioGuard® (Cordis, Miami Lakes, Florida, EE.UU.), Accunet® (Abbot Vascular, Diegem, Bélgica), Emboshield® (Abbot Vascular, Diegem, Bélgica), Spider X® (ev3 Endovascular, Minnesota, USA), Interceptor Rx® (Medtronic, Minneapolis, EE.UU.):

Figura 8. Esquema de colocación y funcionamiento de los dispositivos de protección embólica distal tipo filtro.

- el perfil de cruce, es un aspecto técnico importante dado que el filtro, su guía y el dispositivo que contiene a ambos debe cruzar la lesión carotídea, con el consiguiente potencial embolígeno, y antes de desplegar el dispositivo de protección
- la capacidad de captura de material, que depende directamente del tamaño de los poros de la membrana que integra el filtro.

11.1.2. Resultados comparativos de los filtros distales: ASC protegida frente a ASC no protegida.

Las comparaciones no randomizadas de las poblaciones sometidas a ASC sin protección y protegido por filtro distal sugieren una reducción en las lesiones embólicas cuando el filtro se usa. Sin embargo, las series publicadas hasta el momento comparan los pacientes protegidos con controles históricos, esencialmente diferentes en la mayoría de los casos en la distribución de las variables sintomático/asintomático y edad, predictivas de la aparición de lesiones embólicas⁷⁵, y siendo esencialmente diferentes en la tecnología aplicada en la resolución de los casos (no utilización de stent específicos para el territorio carotídeo, de guías finas, de fármacos periprocedimiento).

Existen únicamente hasta la fecha sólo dos ensayos aleatorizados que comparan los resultados de la ASC no protegida frente a la ASC con filtro distal.

En la publicación de Barbato et al.⁷⁶ se reclutaron enfermos con estenosis carotídea mayor del 70 % según criterios NASCET, siendo aleatorizados 37 procedimientos a la ASC protegida versus ASC con filtro distal, utilizando el filtro Acunet ®(Abbot Vascular, Redwood City, California, EE.UU), no encontrándose diferencias significativas en la incidencia de nuevas lesiones en las secuencias de RMN-DP postoperatorias entre ambos grupos (72 % en grupo protegido, 49 % en grupo no protegido, p =0.09).

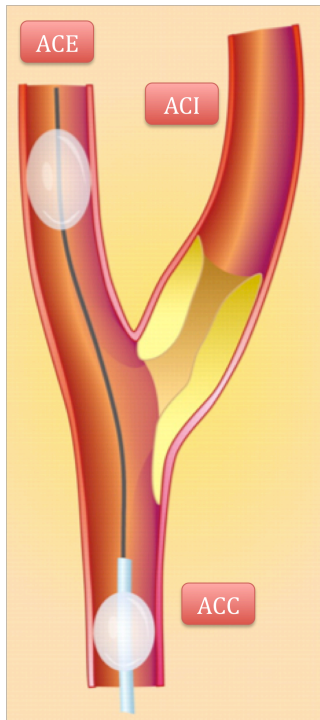
En el segundo estudio, publicado por McDonald et al⁷⁷, 30 pacientes con estenosis carotídea mayor del 70 % según criterios NASCET fueron también aleatorizados a ASC protegido versus ASC con filtro distal, utilizando el filtro Emboshield® (Abbot Vascular, Redwood City, California, EE.UU.), y realizándose estudios de RMN-DP en 3 puntos del tiempo (tras 1, 3 y 24 horas postprocedimiento), encontrándose un incremento en las señales isquémicas en el grupo con filtro, sin alcanzar la significación estadística en el perioperatorio (p= 0.18) pero sí a los 30 días (26 % en grupo protegido, 12 % en grupo no protegido, p=0.01).

11.1.2. Limitaciones.

El talón de Aquiles de los dispositivos de protección embólica distal es la necesidad de cruzar la lesión aterosclerótica antes de desplegarlos y, por ello, antes de que exista la protección cerebral en sí misma. Este hecho, junto a otros enumerados a continuación, han hecho que de un uso absolutamente constante, su valor se encuentre en la actualidad muy cuestionado:

- la ausencia de protección del flujo en la arteria carótida externa puede hacer que, desde sistemas colaterales con la arteria cerebral media (arteria retiniana, arterias periorbitarias e incluso arterias occipitales) se produzca embolización intracraneal⁷⁸
- los filtros no son capaces de atrapar microémbolos dado que sus poros más pequeños tienen un tamaño entre 80 y 100 µm
- si la aposición del filtro sobre la pared arterial no es completa es posible que se permita el paso de partículas evitando las membranas
- las partículas atrapadas por el filtro pueden ser liberadas durante el proceso de plegado del mismo dentro de su sistema para ser retirado, al finalizar el procedimiento
- es posible que el filtro pueda, por sí mismo, dañar la pared carotídea en la zona en la que se fija
- hasta en un 5 % de los casos es posible desarrollar intolerancia a su colocación por los cambios provocados en el flujo carotídeo⁷⁹

11.2. Sistemas de protección proximal.



El sistema MoMa Ultra® (Medtronic Invatec, Roncadelle, Italia), único representante actual de este grupo, consiste técnicamente en un largo catéter guía con un balón que sirve para ocluir la ACC. Un segundo balón, inflado en la ACE, asegura el bloqueo del flujo anterógrado en la ACI, dando lugar a un compartimento estanco sobre el que se realiza la ASC para posteriormente aspirar su contenido a través del canal proporcionado por el catéter (Figura 9).

Figura 9. Esquema de colocación y funcionamiento de los dispositivos de protección embólica proximal.

Sus ventajas adicionales sobre los anteriores SPE son la protección cerebral durante el paso de la lesión, y que, si se aplica correctamente, permite eliminar prácticamente cualquier tipo de embolización (exceptuando la cateterización del arco y la ACC). Por contra, aunque son muy flexibles y ‘navegables’, precisan un introductor femoral 9F.

11.2.2. Resultados comparativos de los dispositivos de protección proximal.

Las primeras experiencias con el sistema MoMa® fueron publicadas por Dietrich et al. ⁸⁰ incluyendo una serie de 42 pacientes (26.2 % sintomáticos), con un éxito técnico primario del 97,6 %, un tiempo medio de clampaje de $10,6 \pm 6,5$ minutos y un porcentaje de intolerancia al clampaje del 12 %. En el 76 % de los pacientes de esta serie, el dispositivo capturó material embólico macroscópico. 2 de los 42

pacientes (4,76 %) presentaron síntomas neurológicos transitorios, y otros dos (4,76 %) un ictus menor.

El registro PRIAMUS⁸¹ se diseñó como un reclutamiento prospectivo y multicéntrico de pacientes, alcanzando finalmente un total de 416 (63,4 % sintomáticos). El éxito técnico inicial fue del 99 %, con un tiempo medio de clampaje de $4,91 \pm 1,1$ minutos y una proporción de pacientes intolerantes del 5,76 %. En este registro el sistema atrapó material potencialmente embólico macroscópico en el 60 % de los pacientes. A 60 días de seguimiento, la incidencia acumulada de efectos adversos fue del 4,56 % , con un 0,76 % de pacientes sufriendo el evento combinado muerte-ictus mayor.

La eficiencia del MoMa® como sistema protector frente a la embolización cerebral durante la ASC se valoró en un estudio comparativo con el filtro distal Filterwire® (Boston Scientific, Miami, FL, EE.UU.) publicado a finales de 2005⁸² basado en la detección de diferencias en la señales de microembolización con Doppler transcraneal intraoperatorio. Los autores identificaron 5 fases diferentes del procedimiento en las que se acumulaban la mayor parte de señales embólicas:

1. Navegación del dispositivo y colocación del mismo en la posición adecuada
2. Canalización de la estenosis
3. Lanzamiento del stent
4. Angioplastia con balón
5. Retirada del dispositivo de protección

El número de señales MES fue significativamente menor en el grupo MoMa® durante las fases 2, 3 y 4, no alcanzando la significación en las fases 1 y 5.

El último estudio publicado al respecto, el ensayo ARMOUR⁸³, se diseñó para valorar la seguridad y efectividad del dispositivo Mo.Ma.® en pacientes de alto riesgo quirúrgico sometidos a ASC. El ensayo reclutó un total de 262 individuos, de los cuales 225 fueron finalmente analizados por intención de tratar. El criterio final de valoración compuesto muerte-infarto de miocardio- ictus mayor a 30 días

fue comparado con el objetivo medio alcanzado en la literatura con los filtros distales (un 13 %). Con un 15,1 % de individuos con estenosis carotídea sintomática y un 28,9 % de octogenarios, el criterio final compuesto fue alcanzado por el 2,7 % de los individuos , con una tasa de cualquier ictus a 30 días del 0,9 %, sin ningún ictus en los pacientes sintomáticos.

11.3. Sistemas de Flujo Reverso.

Basados en una idea original de J.C. Parodi ⁸⁴, se valen de las conexiones del polígono de Willis y la presión retrógrada generada al ocluir la ACC y la ACE.

Esta genial observación permite invertir (Gore Neuro Protection System®, comercializado por W. L. Gore & Associates, Flagstaff, Arizona, EE.UU.)

el flujo en la ACI , eliminando los posibles émbolos de forma continua por la asociación de una fístula arteriovenosa con la vena femoral, que genera la inversión de flujo (Figura 10).

Pudiendo considerarse una sistema de protección proximal, como éstos inicia su funcionamiento antes de cruzar la lesión carotídea, pero no protege de la posible embolización procedente de la manipulación del arco aórtico y la cateterización de la carótida común. Un cierto porcentaje de pacientes, probablemente debido a la falta de conexiones procedentes de la circulación cerebral contralateral a través del Polígono de Willis, que oscila entre el 3-17% según los autores⁸⁴⁻⁶, sufre focalidad neurológica debido a intolerancia al flujo reverso, aunque en general no impide terminar el procedimiento.

En 2005 Parodi⁸⁵ reportó sus primeros 200 casos con este sistema de neuroprotección , siendo posteriormente publicados, con un éxito técnico del 98,5 %, una tasa combinada de muerte-ictus mayor del 1,5 % y una intolerancia al flujo reverso del 3 % (6 pacientes)

El último estudio realizando con el sistema de neuroproteccion de Parodi, el resgistro EMPIRE⁸⁶, evaluó los resultados a 30 días en 245 pacientes de alto riesgo

quirúrgico sometidos a ASC (32 % sintomáticos, 16 % octogenarios). El criterio final de valoración compuesto muerte- infarto de miocardio-cualquier ictus- AIT fue alcanzado por el 4,5 % de los pacientes reclutados , siendo la tasa de muerte y ACV en pacientes sintomáticos, asintomáticos y octogenarios del 2,6, 3 y 2,6 % respectivamente.

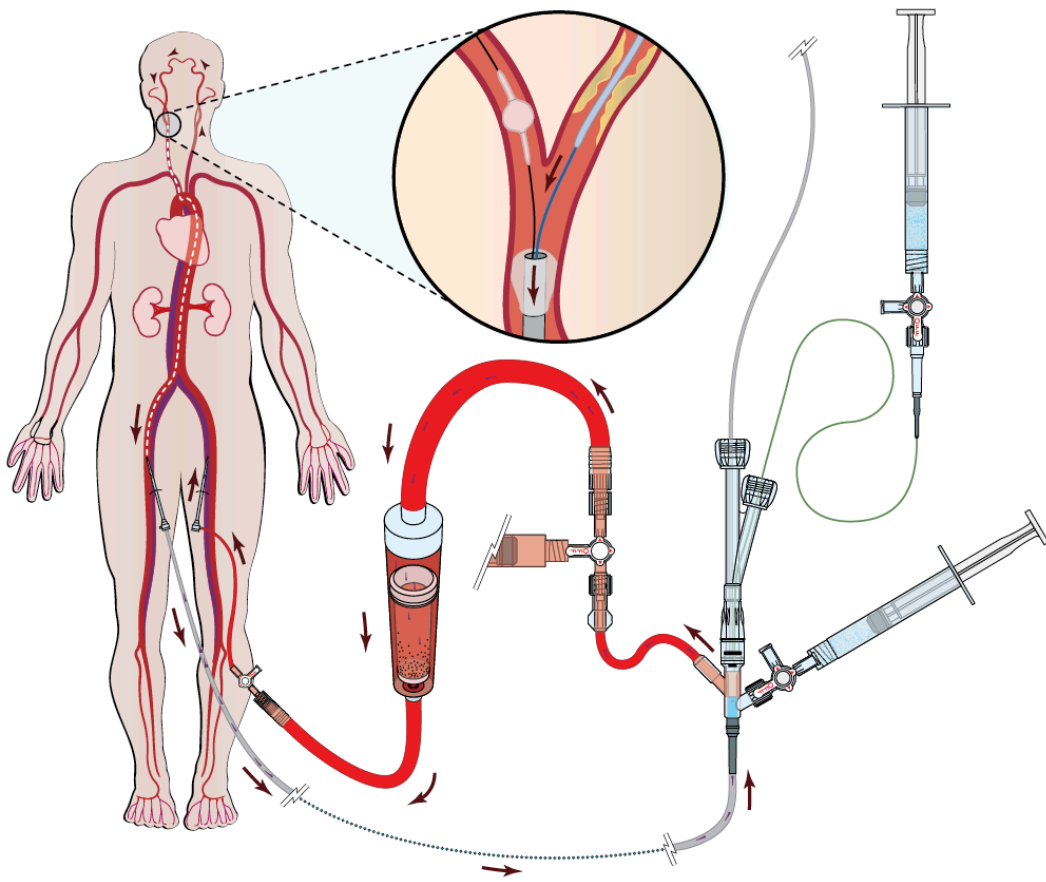


Figura 10. Esquema de colocación y funcionamiento del sistema de flujo reverso diseñado por J. C. Parodi y comercializado como Gore Neuro Protection System®.

12. El flujo reverso transcervical.

En 2004 Criado et al⁸⁷ describen un acceso transcervical invirtiendo el flujo en la carótida interna de manera similar a la técnica de Parodi, mediante acceso directo a la arteria carótida común utilizando una pequeña incisión cervical, y creando una fístula arteriovenosa con la vena yugular interna.

La mayor serie publicada hasta el momento utilizando este novedoso sistema de neuroprotección ha arrojado resultados prometedores, con un éxito técnico mayor del 95 %, una tasa combinada de ACV grave y muerte del 0 %, un 1 % de ACVA menores y un 2 % de AITs⁸⁸.

La ASCTC aporta además numerosas ventajas técnicas:

- la neuroprotección utilizando el flujo reverso se pone en marcha antes del momento de cruzar la placa carotídea
- el acceso cervical evita la manipulación del arco, que se ha relacionado con la aparición de lesiones isquémicas en los estudios postoperatorios con RMN⁸⁹
- al evitar el acceso femoral, la morfología del arco y los troncos supraaórticos no resulta relevante
- la fístula arteriovenosa creada es de mayor calibre y con mucha menor resistencia comparada con la obtenida con un catéter transfemoral

El ASCTC ha demostrado además disminuir las señales embólicas en la arteria cerebral media detectadas mediante estudio doppler continuo transcraneal durante la fase de inversión de flujo⁹⁰.

Hasta el momento, no existe ningún estudio comparativo entre el efecto neuroprotector del flujo reverso transcervical frente al estándar actual en la ASC, el filtro distal.

II. HIPÓTESIS y OBJETIVOS.

HIPÓTESIS

La ASC mediante abordaje transcervical con flujo reverso podría reducir la incidencia de embolización aguda intracerebral perioperatoria en comparación con la ASC con filtro distal, determinada ésta mediante la detección de nuevas lesiones isquémicas en los estudios de RMN-DP postoperatoria.

OBJETIVOS

Son objetivos específicos de este trabajo:

1. Determinar la incidencia de aparición de nuevas lesiones isquémicas cerebrales en los estudios de RMN difusión-perfusión tras la ASCTC.
2. Determinar la incidencia de aparición de nuevas lesiones isquémicas cerebrales en los estudios de RMN difusión-perfusión en la ASC con filtro distal.
3. Determinar la existencia de diferencias en la incidencia de aparición de nuevas lesiones isquémicas cerebrales en los estudios de RMN difusión-perfusión entre los grupos transcervical y transfemoral.
4. Determinar la existencia de asociación entre las nuevas lesiones isquémicas en los estudios de RMN difusión-perfusión con fluctuaciones en el estado neurológico
5. Caracterizar y establecer factores de riesgo relacionados con la aparición de dichas lesiones .

III. PACIENTES Y MÉTODOS

1. Muestreo. Criterios de inclusión y exclusión.

Se realizó un muestreo de casos consecutivos entre los pacientes que asistían al Laboratorio Vascular del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Complejo Hospitalario de Toledo, desde Abril de 2008 a Junio de 2009, reclutando cualquier individuo que cumplía todos los siguientes criterios de inclusión:

- Estenosis Carotídea ≥ 70 % determinada mediante estudio ultrasonográfico utilizando criterios NASCET
- Ausencia de calcificación en la arteria carótida común
- Distancia de la bifurcación carotídea a clavícula mayor de 5 cm determinada según estudio Doppler.

Y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Contraindicación para realización de RMN :
 - o Portadores de marcapasos
 - o Portadores de válvulas cardiacas
 - o Portadores de clips quirúrgicos
 - o Portadores de implantes cocleares
 - o Portadores de prótesis metálicas
 - o Portadores de cuerpos extraños intraoculares
 - o Trabajadores del metal
 - o Alergia o intolerancia a contraste paramagnético
 - o Claustrofobia.
- Hemorragia intracraneal, ACV hemorrágico o cualquier ACV con efecto masa en estudio RMN o TC intracraneal en las 4 semanas previas al diagnóstico
- Historia de alergia o intolerancia al Ácido Acetilsalicílico o el Clopidogrel
- Sensibilidad a Heparina documentada
- Intolerancia o alergia a los contrastes yodados.

Para el desarrollo de este estudio se ha contado con la aprobación de los comités ético y de investigación correspondientes (anexo III). Todos los pacientes incluidos firmaron un documento de información y consentimiento (anexo I).

El Complejo Hospitalario de Toledo es un Hospital General con acreditación para la docencia posgraduada., perteneciente al Servicio de Salud de Castilla-La Mancha y se compone de dos hospitales y cuatro centros de Especialidades. El área de salud de Toledo tiene alrededor de 350.000 habitantes, siendo centro de referencia para la provincia de Toledo , que cuenta con 689.635 personas censadas. El Laboratorio Vascular del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular realiza una media anual de 4300 exploraciones, siendo el 56 % estudios arteriales de troncos supraaórticos.

2. Estudio ultrasonográfico diagnóstico.

Las exploraciones diagnósticas fueron realizadas por personal específicamente entrenado y acreditado por el Capítulo de Diagnóstico Vascular No Invasivo de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, utilizando un ecógrafo APLIO® Modelo SSA-770 fabricado por Toshiba Medical Systems y empleando una sonda lineal multifrecuencia de 5-7,5 MHz y sondas de superficie convexa de 3,5-5 MHz.

La sistemática de exploración fue la siguiente:

1. Barrido en blanco y negro, con el transductor en sección transversal desde el origen de la ACC hasta la sección más distal posible de las ACE y ACI .
2. Barrido en blanco y negro, con el transductor en sección longitudinal de los mismos sectores.
3. Registro de las velocidades de flujo mediante Doppler pulsado a nivel de ACC proximal y distal, ACE, y ACI proximal y distal, procurando que el ángulo de incidencia de los ultrasonidos sea lo más próximo posible a los 60º, y en cualquier caso no mayor.
4. Medición de los valores de VPS y VDF obtenidos en los diferentes registros.

5. Observación y descripción de la morfología de las placas en caso de existir.
6. Identificación de la arteria vertebral, tipo de curva Doppler y sentido de flujo.

La gradación de la estenosis carotídea en las diferentes exploraciones se basó en criterios hemodinámicas modificados y validados por el propio Laboratorio Vascular, que se detallan en la Tabla 2

	Parámetros Primarios		Parámetros Adicionales	
Grado de estenosis	VPS ACI (cm/s)	% estenosis en modo B	Ratio CI/CC	VDF ACI
Normal	< 125	Ausencia de placa	< 2	< 40
< 50 %	<125	< 50	< 2	< 40
50 - 69 %	125-230	≥ 50	2-4	40-100
≥ 70 %	> 230	≥ 50	> 4	> 100
Pseudo oclusión	Alta, baja o indetectable	Visible	Variable	Variable
Oclusión Total	No detectable	Visible, sin detectar luz	No aplicable	No aplicable

Tabla 2: Criterios hemodinámicos de estenosis carotídea según exploración ultrasonográfica Doppler.

además de por una gradación morfológica según criterios NASCET, siendo esta medición posteriormente confirmada mediante angiografía intraoperatoria. La

estructura de la placa fue asimismo caracterizada mediante el análisis en modo B de acuerdo con los criterios de Geroulakos et al ⁹¹siendo diferenciadas en : tipo 1, uniformemente ecolúcidas; tipo 2, predominantemente ecolúcidas con menos del 50% de áreas ecogénicas; tipo 3, predominantemente ecogénicas con menos del 50 % de áreas ecolúcidas; tipo 4 , uniformemente ecogénicas y tipo 5 , no clasificables debido a intensa calcificación.

3. Pacientes

Desde Abril de 2008, a Junio de 2009, 73 pacientes fueron diagnosticados de estenosis carotídea significativa (mayor o igual al 70 %) en el Laboratorio Vascular de la institución. De ellos, 64 pacientes (58 hombres, 6 mujeres, edad media 72,04 DE 10,97) cumplían todos los criterios de inclusión del estudio, y ninguno de los criterios de exclusión, siendo por ello incluidos en el estudio. Los pacientes restantes fueron rechazados por:

- calcificación de la arteria carótida común (n= 6)
- contraindicación para la realización de RMN (n= 3)

Los 31 primeros individuos fueron asignados de forma secuencial al grupo transcervical y los 33 siguientes al transfemoral hasta concluir la fase de reclutamiento previamente definida.

Previa la intervención, los pacientes siguieron un protocolo de doble antiagregación con ácido acetilsalicílico (100 mg) y clopidogrel (75 mg) , finalizado transcurrido el primer mes postoperatorio, para luego continuar de forma indefinida tratamiento con ácido acetilsalicílico (100 mg).

Los procedimientos fueron realizados en su totalidad por cirujanos vasculares con amplia experiencia en ASC. Todos los pacientes fueron intervenidos bajo anestesia local, permitiendo así una estrecha neuromonitorización clínica.

Una vez concluido el procedimiento quirúrgico, todos los pacientes permanecieron en la unidad de recuperación post-anestésica bajo vigilancia estrecha para ser alta a planta a las 24 horas del procedimiento.

Todos ellos, independientemente de la técnica quirúrgica asignada, fueron sometidos a una exploración de RMN difusión-perfusión dentro de las 24 horas previas a la intervención y las 24-48 horas siguientes.

Asímismo, todos los individuos integrantes del estudio fueron revisados clínica y ultrasonográficamente al mes, 6 meses y un año desde la intervención.

Con el fin de determinar la repercusión funcional en el desempeño de las actividades básicas de la vida diaria provocado por los déficits neurológicos previos al procedimiento o postprocedimiento se empleó la escala Rankin modificada ⁹² que valora entre 0 y 6 la necesidad de asistencia del enfermo a varios niveles de funcionalidad (Figura 11). La valoración neurológica de los individuos reclutados fue realizada por dos neurólogos no directamente implicados en el estudio.

ESCALA RANKIN MODIFICADA	
0	Sin síntomas.
1	Sin incapacidad importante. Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2	Incapacidad leve. Incapacidad de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3	Incapacidad moderada. Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesita alguna ayuda).
4	Incapacidad moderadamente grave. Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente, aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz de atender sus necesidades personales sin asistencia).
5	Incapacidad grave. Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6	Muerte.

Figura 11. Escala Rankin Modificada.

4. Angioplastia y Stent carotídeo con abordaje transcervical y flujo reverso: técnica quirúrgica.

La técnica empleada se realizó en todos los casos de acuerdo a lo publicado por Criado et al.⁸⁷ :

1. Bajo anestesia local, se realiza una incisión cutánea vertical entre los haces esternal y clavicular del músculo esternocleidomastoideo (ECM), iniciándose en la porción más caudal para ascender en sentido cefálico (Figura 12). Posteriormente se incide el músculo platisma. Los haces del ECM se separan utilizando disección roma hasta llegar a la vaina vascular con la visualización directa de la vena yugular interna.

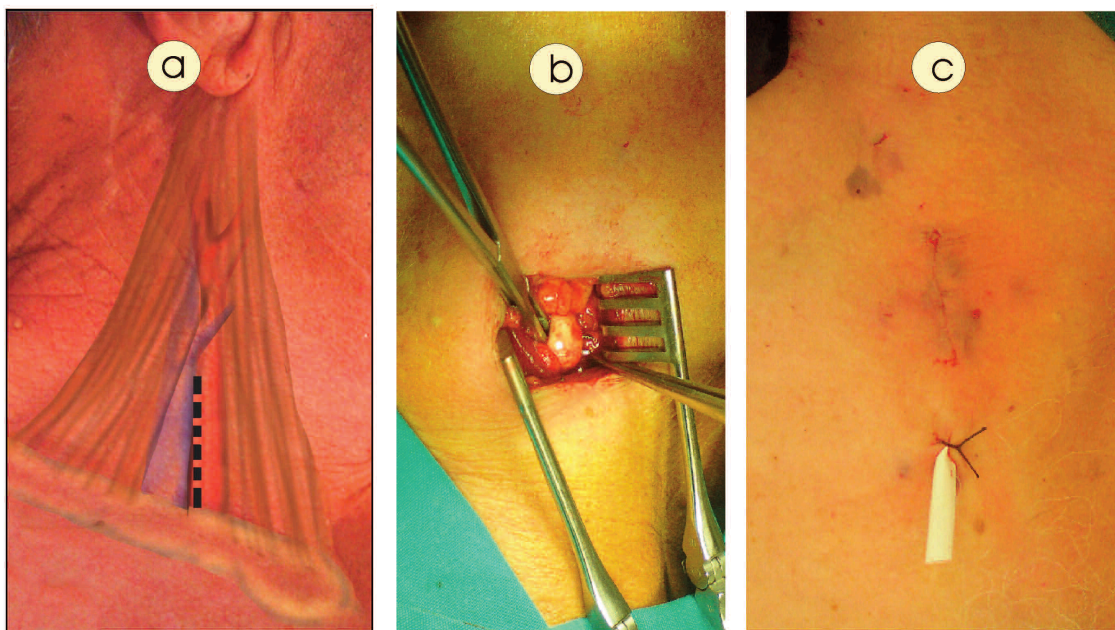


Figura 12. Técnica de abordaje transcervical de la arteria carótida común mediante mínima incisión. En (a) está representada mediante línea de puntos longitudinal el lugar donde se realiza la incisión, entre el haz esternal y clavicular del músculo esternocleidomastoideo. En (b) se está realizando el control vascular de la arteria carótida común pasando un disector. En (c) aspecto final de la incisión.

2. Se localiza la ACC, disecándola y aislándola en una longitud de unos 2 cm,, justo por encima del borde superior de la clavícula, y se encircula utilizando una cinta de tela o un *Rummel-loop*.
3. La vena yugular interna ipsilateral se punciona desde la piel lateral a la incisión, bajo visión directa utilizando un set de micropunción de 4F para después colocar un introductor de 8 F y 11 cm de longitud dentro de la misma y en dirección caudal. Su interior debe ser lavado enérgicamente con solución salina heparinizada (1000 Unidades de Heparina Sódica por 1000 ml de Suero Salino al 0,9 %), y se sujeta con una sutura de seda de 2.0 de espesor a la piel circundante para así impedir la migración.
4. Se procede a la anticoagulación del enfermo con 100 U por kg. de peso de Heparina Sódica.
5. Se realiza un túnel subcutáneo desde la clavícula hasta la vaina vascular carotídea, guiándolo con un tubo transparente de 16 F para no perder su recorrido. Se procede a puncionar la ACC, ayudándose de la encirculación previa, utilizando un set de micropunción de 4 F (el mismo en general que el utilizado para abordar la vena yugular en primera instancia), e introduciendo una microguía a través del sistema sobre la arteria carótida común, sin avanzarla más de 2-3 cm para evitar traspasar la bifurcación carotídea. A través de la guía se introduce el microintroductor de 4 F, comprobando que se obtiene a su través flujo pulsátil.
6. Se introduce una guía corta de 0,035 pulgadas sobre el introductor de 4 F, no más de 2-3 cm, para así obtener suficiente soporte para intercambiar el microintroductor por uno de 8 F y 11 cm de largo, avanzándolo sobre el túnel subcutáneo realizado previamente y guiado con el tubo de plástico, teniendo de nuevo la precaución de no avanzarlo más de 2-3 cm. , comprobando la existencia de flujo pulsátil vigoroso a su través y fijándolo a la piel circundante con sutura de seda de 2.0
7. Los introductores arterial y venoso se conectan con un tubo conector con extremos macho-macho de 15 cm de longitud con el fin de crear la fístula arterio-venosa carótido-yugular , automática al abrir los introductores y conectar los sistemas arterial y venoso (Figura 13).

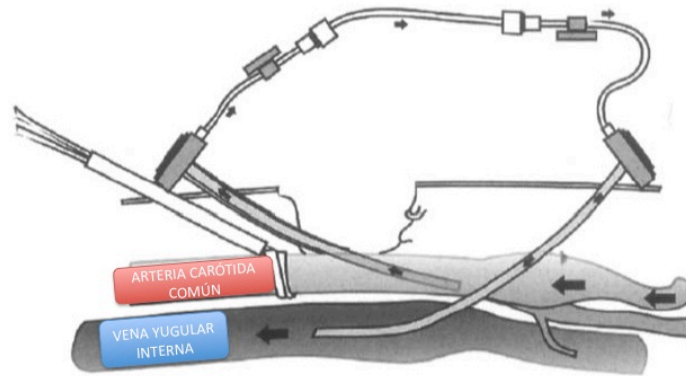


Figura 13. Esquema de colocación y funcionamiento de la fístula arterio-venosa carótido yugular.

8. El sistema de fluoroscopia (el utilizado durante este estudio ha sido un modelo OEC 9900 Elite MD® manufacturado por General Electric Healthcare, Buckinghamshire, Gran Bretaña) se coloca sobre la cabeza del paciente con un ángulo de 20-30 grados oblicuo con el fin de visualizar la bifurcación carotídea. Utilizando inyección manual de material de contraste (en este estudio, iomepron, comercializado como Iomeron® por Laboratorios ROVI, Madrid, España) una pequeña cantidad del mismo se introduce por el introductor carotídeo con el fin de comprobar la correcta visualización de la bifurcación carotídea y la región estenótica, confirmando la estenosis, gradándola y obteniendo además una angiografía intracerebral en dos proyecciones, AP y lateral .
9. La carótida común se clampa utilizando el *Rummel*-loop y se obtiene una angiografía a tiempo real para comprobar el recorrido del contraste, el funcionamiento de la fístula arterio venosa , y la tolerancia del enfermo a la misma. Los introductores y el corto recorrido de su conexión genera un sistema de muy baja resistencia que invierte el sentido cefálico del flujo tanto en la carótida interna como la externa
10. Bajo visión fluoroscópica directa , se introduce una guía de 0,014 pulgadas de espesor y 180 cm de longitud a través del introductor arterial, con el fin

de sobrepasar la estenosis carotídea. La predilatación a través de esta guía de la estenosis carotídea es opcional, y según las características anatómicas del paciente y la severidad de la estenosis, utilizando generalmente balones de angioplastia coronaria de 2-3 mm. de diámetro máximo (en este estudio, Ultrasoft Sv Monorail®, Boston Scientific, Miami, Florida, EE.UU) Esta maniobra de predilatación puede ser repetida si el resultado no es satisfactorio. Durante la predilatación, puede ser necesario que el paciente experimente cambios presores debido a la manipulación del seno carotídeo en forma de hipotensión y bradicardia, siendo a veces necesaria la inyección de Atropina o Epinefrina.

11. Según las características anatómicas de la región estenótica obtenidas en la primera angiografía, se elige un stent, generalmente entre 6 y 9 mm. de diámetro y 30-40 mm. de longitud, autoexpandible y monorraíl.
12. Basándose en el diámetro carotídeo y por consiguiente en el tamaño de stent elegido se procede a la postdilatación sobre la región de máxima estenosis residual, con balones de entre 5 y 6 mm. de diámetro y 20 mm. de longitud. Después de la postdilatación se obtiene un nuevo angiograma; si este resulta satisfactorio, se coloca el balón en la porción más proximal de la carótida interna hasta ocluirarla.
13. Con el fin de restablecer el flujo anterógrado sobre la carótida externa, se libera el *Rummel loop* de la carótida común para así desclamparla e interrumpir el flujo reverso. Se realiza una aspiración de entre 10-20 ml de sangre desde el sistema conector inter-introductor para así desechar posible material embolígeno atrapado para, finalmente, desinflar el balón de la carótida interna y restablecer el flujo anterógrado en la misma
14. Finalmente, se realiza una nueva arteriografía para comprobar el resultado satisfactorio tanto en el territorio carotídeo como en el intracraneal, de nuevo con dos proyecciones.
15. Se retira finalmente la guía de 0,014 sobre la que se ha estado desarrollando todo el procedimiento. Los pasos finales irán dirigidos a conseguir la hemostasia de las zonas arterial y venosa sobre las que se colocaron los introductores. Para ello, puede clamparse de nuevo la carótida común utilizando el *Rummel loop* y realizar un cierre arterial

directo con sutura de polipropileno de 5.0 o 6.0, de igual forma que se realizará en la vena yugular interna

16. El cierre de la herida cervical se realiza aproximando los bordes del músculo platysma mediante sutura reabsorbible de 3.0, y la piel, finalmente, con una sutura intradérmica.
17. Los pacientes son sometidos a doble antiagregación con AAS y Clopidogrel tan pronto como la tolerancia oral es posible.

5. Angioplastia y Stent carotídeo con abordaje transfemoral y filtro distal: técnica quirúrgica.

1. Bajo anestesia local, punción percutánea ecoguiada y técnica Seldinger⁹³ se obtiene un acceso arterial sobre la arteria femoral derecha con un introductor de 6 F.
2. Se procede a la anticoagulación del enfermo con 100 U por kg. de peso de Heparina Sódica por vía intravenosa
3. Utilizando una guía hidrofílica suave de 0,035 pulgadas (Terumo® Radiofocus Guidewire, Terumo Corporation, Tokyo, Japón) se asciende hasta la porción ascendente del arco aórtico.
4. Se introduce un catéter guía (Guidersoft tip XF® - Boston Scientific, Miami, Florida, EE.UU. - , Ver 135®- Cordis, Miami Lakes, Florida, EE.UU-) de 6 F hasta la aorta proximal.
5. Mediante una técnica de retirada se canaliza la arteria carótida común del lado de interés.
6. Se avanza la guía hasta la carótida externa con el fin de obtener el suficiente soporte para llevar la punta del catéter guía hasta la porción más distal de la carótida común.
7. El sistema de fluoroscopia se coloca sobre la cabeza del paciente con un ángulo de 20-30 grados oblicuo con el fin de visualizar la bifurcación carotídea, realizando un angiograma utilizando un inyector automático

modelo ACIST CVi® (ACIST Medical Systems Inc. Eden Prairie, Minnesota, EE.UU.)

8. En todos los individuos del grupo transfemoral se empleó el filtro distal Filter Wire EZ® (Boston Scientific, Miami, Florida, EE.UU.). Tras colocar la porción distal del catéter guía en la carótida común y evaluar la posición de la bifurcación carotídea, se introduce el contenedor del filtro, plegado sobre su vaina, y se dirige hasta la porción más distal de la carótida interna, preferentemente en una zona recta, para posteriormente desplegarlo.
9. La guía a la que va unido el filtro empleado en esta serie sirve como vía de soporte del stent, y como medio para la predilatación si es necesario.
18. Según las características anatómicas de la región estenótica obtenidas en la primera angiografía , se elige un stent, generalmente entre 6 y 9 mm. de diámetro y 30-40 mm. de longitud, autoexpandible y monoraíl.
10. Basándose en el diámetro carotídeo y por consiguiente en el tamaño de stent elegido se procede a la postdilatación sobre la región de máxima estenosis residual, con balones de entre 5 y 6mm. de diámetro y 20 mm. de longitud. Después de la postdilatación se obtiene un nuevo angiograma.
11. Si el procedimiento resulta satisfactorio, se procede al plegado del filtro dentro de su vaina recogedora para su posterior extracción.
12. Se obtiene un angiograma final, tanto de la bifurcación carotídea como del sector intracerebral.
13. La hemostasia femoral se realizó en todos los casos con dispositivos hemostáticos percutáneos (AngioSeal VIP ® - St Jude Medical, Zaventem, Bélgica- y Starclose®- Abbot Vascular, Diegem, Bélgica)

6. Estudios de RMN Difusión-Perfusión.

Las secuencias de difusión-perfusión fueron adquiridas utilizando una RMN modelo Signa HD® de 1,5 Teslas manufacturada por General Electric Healthcare (General Electric, Buckinghamshire, Gran Bretaña) mediante secuencias T1 sagital, T2 axial, FLAIR axial y mapa ADC, así como T1 axial y sagital tras la administración de contraste paramagnético .

Las secuencias de difusión perfusión fueron comparadas por dos neurorradiólogos no implicados directamente en el estudio, uno perteneciente al centro y otro externo, de forma ciega para el tiempo de adquisición de las imágenes (pre o postoperatorio) , el estado clínico y la técnica de tratamiento empleada en el paciente .

7. Análisis Estadístico.

7.1. Definición de variables.

En todos los individuos integrantes del estudio se registraron las siguientes variables:

1. Demográficas:

- a. Fecha de nacimiento
- b. Sexo: Masculino o Femenino

2. Patológicas :

- a. Presencia o Ausencia de Hipertensión Arterial
- b. Presencia o Ausencia de Diabetes Mellitus
- c. Presencia o Ausencia de Dislipemia
- d. Presencia o Ausencia de Cardiopatía Isquémica
- e. Presencia o Ausencia de Hábito Tabáquico Activo
- f. Presencia o Ausencia de Enfermedad Arterial Periférica
- g. Puntuación en escala RANKIN pre procedimiento (de 0 a 6)

3. Relacionadas directamente con la estenosis carotídea

- a. Presencia o Ausencia de Síntomas Neurológicos Ipsilaterales al territorio. Se definió como “Sintomático” a todo individuo con síntomas neurológicos propios del territorio hemisférico ipsilateral al lado con estenosis significativa desarrollados en los 6 meses previos al diagnóstico.
- b. Grado de estenosis angiográfica.

4. Relacionadas con la exploración ecográfica

- a. Morfología de la placa : 1 a 5

5. Relacionadas con el procedimiento

- a. Tiempo de intervención
- b. Tiempo de flujo reverso
- c. Tipo de stent empleado (Modelo)
- d. Medidas de stent empleado
- e. Presencia o ausencia de predilatación

- f. Tamaño de balón empleado en predilatación
 - g. Tamaño de balón empleado en postdilatación
 - h. Presencia o ausencia de fracaso técnico, definido como la imposibilidad de acceder o cruzar la estenosis carotídea, la presencia de una estenosis residual post- ASC mayor o igual al 30 %, o la imposibilidad de completar el procedimiento por cualquier causa posible.
 - i. Dispositivo de cierre vascular empleado
 - j. Cambios en el estado neurológico basal del paciente: ninguno, disminuido, sin respuesta.
 - k. Tipo de nuevo déficit neurológico: AIT, Ictus mayor.
 - l. Puntuación en escala RANKIN post procedimiento
6. Relacionadas con la comparación de secuencias de difusión-perfusión
- a. Presencia o ausencia de nuevas lesiones isquémicas en la secuencia postoperatoria
 - b. Localización de las nuevas lesiones: ipsilateral , contralateral
 - c. Tamaño de las nuevas lesiones
7. Relacionadas con el seguimiento
- a. Clínicas
 - i. Fecha de seguimiento
 - ii. Escala RANKIN modificada en el seguimiento
 - iii. Número de nuevos accidentes cerebro vasculares
 - b. Ecográficas
 - i. Permeabilidad del stent
 - ii. Presencia o ausencia de datos de restenosis, definida esta como una reducción mayor o igual al 50 % en el diámetro del stent determinado por exploración ultrasonográfica

7.2. Técnicas de análisis.

La adquisición de los datos se realizó mediante soporte informático utilizando formularios con campos controlados creados específicamente para el estudio con el programa MS Access (anexo II).

Se efectuaron comparaciones directas en la distribución de las variables demográficas y patológicas basales, de procedimiento y relacionadas con los estudios de difusión-perfusión y evaluación neurológica en los grupos transfemoral y transcervical. El contraste de hipótesis de la diferencia se realizó mediante la prueba de la t en el caso de variables cuantitativas continuas con distribución normal, y con la prueba ji-cuadrado en el caso de variables categóricas, utilizando la corrección de Yates en los casos pertinentes. Se testó previamente la normalidad de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff.

Se consideraron significativas aquellas relaciones con una probabilidad de error tipo I menor del 5 %.

Todos los cálculos estadísticos han sido desarrollados con el software IBM SPSS 19.0 bajo licencia de IBM (Armonk, Nueva York, EE.UU.)

Se diseñó asimismo un modelo de regresión logística binomial utilizando el procedimiento LOGISTIC REGRESSION del software SPSS 19.0, la presencia o ausencia de embolización postoperatoria como variable dependiente, y el método de exclusión de variables independientes por pasos para disponer del grado de significación calculado con la prueba de la razón de la verosimilitud (se excluyeron del modelo aquellas variables con significación $p \geq 0,10$ y se incluyeron aquellas con significación $p \leq 0,05$). En el modelo máximo inicial se incluyeron las siguientes variables, todas ellas relacionadas en la literatura como posibles factores de riesgo de embolización, así como sus interacciones de primer grado :

1. Edad
2. Grupo de Tratamiento (Transcervical, transfemoral)
3. Sexo
4. Hipertensión Arterial (presencia, ausencia)
5. Dislipemia (presencia, ausencia)

6. Diabetes Mellitus (presencia, ausencia)
7. Cardiopatía Isquémica (presencia, ausencia)
8. Tabaquismo activo (presencia, ausencia)
9. Enfermedad Arterial Periférica (presencia, ausencia)
10. Puntuación RANKIN preoperatoria (de 0 a 6)
11. Puntuación RANKIN postoperatoria (de 0 a 6)
12. Diferencia RANKIN preoperatorio menos RANKIN postoperatorio
13. Morfología de placa (de 0 a 5)
14. Predilatación (presencia, ausencia)
15. Tipo de stent (Wallstent, Protege)
16. Tiempo de flujo reverso (minutos)
17. Grado de estenosis angiográfica

Los coeficientes de la ecuación final obtenida fueron expresados como razones de riesgo (RR) mediante la transformación $RR=e^{\beta_n}$ (siendo β_n los n coeficientes de las x_n variables independientes de la ecuación).

IV. RESULTADOS

1. Distribución de variables basales.

En la Tabla 3 se detalla la comorbilidad asociada en los dos grupos de pacientes y la ausencia de significación estadística de la diferencia en todas y cada una de las variables basales analizadas. Las variables cuantitativas se han expresado en forma de medias y desviación estándar y las variables cuantitativas en frecuencia absoluta y porcentaje.

	TRANSCERVICAL (N=31)	TRANSFEMORAL (N=33)	p
HTA	24 (77,41%)	20 (60,61 %)	0,146
Diabetes Mellitus	11(35,48%)	18 (54,55%)	0,125
Dislipemia	17 (54,84%)	15(45,45%)	0,453
Cardiopatía Isquémica	7 (22,58%)	4 (12,13%)	0,267
Fumador Activo	9 (29,03%)	15 (45,45%)	0,689
Enfermedad Arterial Periférica	5 (16,13%)	4 (12,13%)	0,644
Edad	68,1 (DE 10,7)	67,2 (DE 10,01)	0,869
Sexo (Masculino/Femenino)	27/4 (87,09% / 12,91 %)	31/2 (93,94 %/ 6,06 %)	0,346
Edad >80 años	1 (3,23%)	1 (3,03%)	0,964

Tabla 3 : Distribución de variables basales.

En la Tabla 4 se muestran los datos directamente relacionados con la estenosis carotídea de los pacientes de cada grupo previo el procedimiento, sin encontrarse diferencias que alcancen la significación en la distribución de todas las variables analizadas.

	TRANSCERVICAL (N=31)	TRANSFEMORAL (N=33)	p
Sintomáticos	21 (67,64%)	23 (69,69%)	0,869
- AIT previo	13 (41,93%)	15 (45,45%)	0,776
- Ictus previo	8 (25,81%)	8 (24,25%)	0,885
Asintomáticos	10 (32,26%)	10 (30,03%)	0,886
Enfermedad carotídea significativa contralateral	5 (16,13%)	3 (9,68%)	0,394
Puntuación RANKIN preoperatoria (media, DE)	0,6605 (1,14)	0,6745 (1,04)	0,305
Morfología de placa			
• tipo 1	2 (6,45%)	3 (9,68%)	0,694
• tipo 2	9 (29,03%)	11 (35,49%)	0,711
• tipo 3	9 (29,03%)	8 (24,25%)	0,306
• tipo 4	10 (32,26%)	11 (35,49%)	0,927
• tipo 5	1 (3,23%)	0 (0 %)	0,972
Grado de estenosis angiográfica			
• 70-90 %	21 (67,64%)	23 (69,69%)	0,869
• >90 %	10 (32,26%)	10 (30,03%)	0,886

Tabla 4. Datos directamente relacionados con la estenosis carotídea.

7. Procedimiento quirúrgico.

En ambos grupos, se emplearon en total 45 stents autoexpandibles tipo Wallstent® (Boston Scientific, Massachusetts, EE.UU.) y 19 stents tipo Protege Rx® (ev3 Endovascular, Minnesota, EE.UU.), sin existir diferencias significativas en la distribución del empleo de ambos entre los dos grupos ($p=0,647$). La elección del tipo de stent se basó en las características de la lesión, la disponibilidad de material y las preferencias del cirujano. También a criterio del cirujano se realizó predilatación en 5 casos (3 en el grupo transcervical, 2 en el transfemoral - $p=0,694$ -) utilizando en todos los casos balones de 3 mm. de diámetro y 20 mm. de longitud (Ultra soft SV® Monorail Balloon catheter; Boston Scientific, Minnesota, EE.UU.), durante un tiempo medio de 4,02 segundos (DE 2,01) y a una presión máxima media de 6 atmósferas.

No se objetivaron intolerancias al clampaje ni al flujo reverso en ninguno de los pacientes. El éxito técnico fue del 100 %, en ambos grupos, con un tiempo medio de procedimiento de 46 minutos (DE 5,05) en el grupo transcervical y de 52 minutos (DE 10,14) en el transfemoral ($p=0,324$) , y una media de 21,87 minutos (SD 4,75) de flujo reverso. En la Tabla 5 se resumen los datos relacionados con los procedimientos en ambos grupos.

No se objetivaron fluctuaciones del estado neurológico durante el procedimiento ni en el postoperatorio de ninguno de los pacientes, manteniendo una incidencia 0 de ACV. No se registraron tampoco complicaciones asociadas al abordaje cervical ni muertes intraoperatorias en ninguno de los dos grupos.

		TRASCERVICAL (N=31)	TRANSFEMORAL (N=33)	p
Tiempo quirúrgico (min)		46 (DE 5,05)	52 (DE 10,14)	0,324
Tiempo de flujo reverso (min)		21,87 (DE 4,75)	Np	Np
Intolerancia al flujo reverso (n, %)		0,0 %	Np	Np
Éxito técnico (n, %)		31, 100 %	33, 100 %	
Tipo de stent empleado				
- Wallstent		22 (70,97 %)	23 (69,69%)	0,911
- Protege		9 (29,03%)	10 (30,03%)	0,710
Predilatación		3 (10%)	2 (6,06 %)	0,694
Cambios en el estado neurológico basal		0	0	
Número de nuevos eventos neurológicos		0	0	

Tabla 5: Datos relacionados con el procedimiento.

3. Estudios de Difusión-Perfusión y Evaluación Neurológica.

Todos los pacientes involucrados en el estudio fueron examinados con RMN de difusión-perfusión dentro de las 24 horas antes y las 24-48 horas después del procedimiento, sin exclusión de ninguno.

El tiempo medio de demora entre la exploración preoperatoria y la intervención fue de 13,5 horas (DE 2,4) en el grupo transcervical y 11,6 (DE 2,1) en el transfemoral, siendo esta diferencia no significativa ($p=0,564$). De la misma manera, el tiempo medio transcurrido desde la intervención a la RMN postoperatoria fue de 21,3 horas (DE 1,5) en el grupo transcervical y de 20,4 horas (DE 2,1) en el transfemoral ($p = 0,354$).

Respecto a la comparación de las secuencias de difusión perfusión pre y postoperatorias se encontraron nuevas lesiones en 4 de los 31 pacientes (12,90 %) del grupo transcervical , todas ellas únicas, ipsilaterales, y localizadas en la sustancia blanca (ninguna cortical ni subcortical). Todas estas lesiones fueron asintomáticas y menores de 5 mm. .

En el grupo transfemoral, se encontraron nuevas lesiones en 11 de los 33 enfermos (33,33 %). Fueron únicas en 9 de los enfermos (27,28 %) y dobles en 2 (6,06 %) de ellos. 11 de las 13 lesiones (84,62 %) se localizaron en el hemisferio ipsilateral al territorio carotídeo intervenido, y 2 (15,38 %) en el contralateral. Todas las lesiones fueron menores de 5 mm. y se localizaron fuera de niveles corticales o subcorticales.

La diferencia en la incidencia de aparición de nuevas lesiones isquémicas entre ambos grupos (33,33 % transfemoral frente a 12,90 % transcervical) resultó estadísticamente significativa ($p=0,03$)

No se detectó en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio ningún síntoma neurológico focal en el periprocedimiento, manteniéndose por ello la incidencia de ACV en el 0 % en los dos grupos.

Se objetivó una mejoría en la puntuación RANKIN media postoperatoria con respecto a los valores medios preoperatorios (0,548 *DE* 1,054 en el transcervical, 0,580 *DE* 1,057 en el transfemoral) aunque esta diferencia no alcanzó la significación en ninguno de los grupos tratados ($p=0,437$ en el grupo transcervical, $p=0,589$ en el transfemoral). Tampoco alcanzó la significación la comparación del decremento en la puntuación entre ambos grupos ($p=0,387$)

4. Análisis de las variables predictoras de embolización.

En el análisis multivariante, ninguna de las variables testadas alcanzó la significación para comportarse como predictora global de embolización incluyendo los pacientes de ambos grupos.

Se realizó un nuevo análisis ajustado por grupo de tratamiento, encontrándose que la edad (RR 1,022, IC95 % 1,021-1,041 $p < 0,001$) el estado sintomático (RR 4,109, IC95% 1,74-9,65, $p < 0,001$) y el tipo de stent empleado Wallstent® frente a Protege® (RR 0,082 IC95 % 0,019-0,359, $p < 0,001$) se comportaron como factores de riesgo independiente de embolización en el grupo transfemoral y no en el transcervical.

5. Seguimiento.

Todos los pacientes integrantes del estudio fueron seguidos a 1 mes, 6 meses, 1 año y anualmente a partir de entonces, realizando una valoración clínica y ecográfica. La media global de seguimiento fue de 28,48 meses en el grupo transcervical (DE 5,59) y de 18,02 meses en el transfemoral (DE 4,89).

En las visitas de seguimiento no se detectó ningún nuevo episodio de déficit neurológico en ninguno de los pacientes, ni nuevos ingresos hospitalarios ni fallecimientos.

La puntuación RANKIN media en ambos grupos se mantuvo invariable durante las visitas de seguimiento manteniendo los valores postoperatorios.

En la valoración ecográfica, todos los stents se encontraban permeables y no se objetivaron datos compatibles con re-estenosis intrastent en ninguno de los pacientes integrantes del estudio.

V. DISCUSIÓN

LA ASC se encuentra actualmente en un proceso de re-evaluación como tratamiento alternativo a la EC en la estenosis carotídea. Aunque las primeras series de casos y registros multicéntricos han comunicado tasas de complicaciones periprocedimiento bajas incluso en pacientes de alto riesgo quirúrgico³³⁻³⁸, los grandes ensayos formados por grupos aleatorizados de pacientes sometidos a intervencionismo carotídeo han arrojado resultados controvertidos^{32,44,49}.

El estudio CREST⁴⁸, el último y más extenso ensayo aleatorizado diseñado para comparar la eficacia de la ASC con la endarterectomía en pacientes con riesgo quirúrgico normal, concebido como un ensayo riguroso y estricto, con un periodo de aprendizaje incluido en el mismo, tratando de garantizar suficiente excelencia en el tratamiento endovascular, criterios de inclusión y exclusión de individuos bien definidos, y protocolos cerrados de seguimiento a corto y largo plazo, ha sido el último hito científico y bibliográfico a tal efecto.

Con un 53% de individuos sintomáticos y un seguimiento medio de 2,5 años, el análisis del criterio compuesto muerte-IAM-ACV no fue capaz de demostrar la existencia de diferencias significativas entre la ASC y la cirugía (7.2% v 6.8%; HR 1.11; $P = 0.51$), a costa de una incidencia probablemente demasiado elevada de IAM en el grupo endarterectomía (2,3 %). A pesar de no detectarse diferencias significativas en la incidencia de ACVs mayores (0,9% en el grupo endovascular frente al 0,7 % en el grupo quirúrgico) la clave parecen ser los ictus menores, mayoritariamente embólicos.

Por todo ello, parece que un uso indiscriminado de la ASC, o dicho de otro modo, una generalización de las indicaciones de la EC hacia el tratamiento endovascular parece no estar soportada por la literatura en este momento.

La piedra angular de esta imposibilidad de generalización consiste en la posibilidad de desarrollar ACV embólicos peri-intervención al liberarse microémbolos durante la manipulación quirúrgica o endovascular de la región estenótica. La información bibliográfica al respecto parece indicar mayores tasas

de embolización distal durante la ASC según los estudios de monitorización continua intraoperatoria con eco doppler transcraneal⁹⁴.

No obstante, las publicaciones más modernas sobre ictus agudo y embolización cerebral consideran a la RMN de difusión-perfusión como el estudio de imagen con la mayor sensibilidad y precisión a la hora de detectar isquemia cerebral aguda⁵⁴⁻⁵⁹. El edema celular citotóxico que se produce como respuesta inmediata a la isquemia provoca un aumento en la señal de difusión que en correlación con las imágenes de perfusión da lugar a la generación de imágenes hiperintensas que corresponden a zonas de isquemia aguda^{63,64}.

Los primeros trabajos realizados en procedimientos diagnósticos que implicaban la manipulación del arco aórtico, han objetivado una alta incidencia de nuevas lesiones isquémicas asintomáticas, incluso en el hemisferio contralateral al lado estudiado. Bendzus et al.⁹⁵ demostraron que un simple estudio angiográfico de los troncos supra-aórticos podría llegar a una incidencia de aparición de nuevas lesiones isquémicas de hasta el 26 %⁹⁵.

A partir de estas primeras experiencias se ha documentado la incidencia de nuevas lesiones isquémicas mediante RMN-DP en la endarterectomía carotídea, la ASC sin neuroprotección y la ASC con dispositivos de protección proximal o distal. En las Tablas 6 y 7 se detalla la bibliografía existente a tal efecto.

Autor	Año	N	ACV	Nuevas lesiones en RMN-DP		
				Ipsilaterales	Contralaterales	Cualquiera
Lovblad ⁹⁶	2000	19	2			4 (21,05%)
Jaeger ⁹⁷	2001	20	0	3	2	5(25 %)
Jaeger ⁹⁸	2002	70	1	20	6	26 (37,14%)
Schluter ⁹⁹	2003	44	1	8	2	10 (22,72%)
Gauvrit ¹⁰⁰	2004	22	1	2	0	2 (9,09%)
Poppert ¹⁰¹	2004	41	1	22	4	22 (53,65%)
Flach ¹⁰²	2005	21	1	9	2	9 (42,85%)
Roh ¹⁰³	2005	18	2			8 (44,44%)
Cossottini ¹⁰⁴	2005	52	1			16 (30,76%)
Hamm.er ¹⁰⁵	2005	53	2	14	13	21 (39,62%)
Hauth ¹⁰⁶	2005	105	0			22 (20,95%)
Rosenkranz ¹⁰⁷	2006	27	0	6	2	8 (29,62%)
Du Mesnil de Rochemont ¹⁰⁸	2006	50	1	14	7	19 (38%)
Maleux ¹⁰⁹	2006	53	0	17	10	22 (41,50%)
McDonell ¹¹⁰	2006	107	8			23 (21,49%)
Pinero ¹¹¹	2006	162	1	22	9	28 (17,28%)
Kastrup ¹¹²	2006	206	11	113	38	126 (61,16%)
Asakura ¹¹³	2006	45	1	14	13	20 (44,44%)
Iihara ¹¹⁴	2006	92	7			32 (34,78%)
Grunwald ¹¹⁵	2006	10	0	3	1	4 (40%)
Rapp ¹¹⁶	2007	54	2	35	11	36 (59,01%)
Lacroix ¹¹⁷	2007	61	2	20	10	26 (42,62%)
Tedesco ¹¹⁸	2007	27	2	16	10	19 (70,37%)
Skelland ¹¹⁹	2009	30	2	6	0	6 (20%)
Taha ¹²⁰	2009	98	3	35	20	42 (42,85%)
Blasel ¹²¹	2009	84	7	27	11	38 (45,23%)

Tabla 6: ASC con filtro distal y RMN-DP: revisión bibliográfica.

Autor	Año	N	ACV	Nuevas lesiones en RMN-DP		
				Ipsilaterales	Contralaterales	Cualquiera
Jansen ¹²²	1994	40	1	4	0	4 (10%)
Cantelmo ¹²³	1998	78	1	7	0	7 (8,97%)
Barth ¹²⁴	2000	48	0	2	0	2 (4,17%)
Feiwell ¹²⁵	2001	25	0	1	0	1 (4%)
Forbes ¹²⁶	2001	18	1	0	0	0 (0%)
Tomczak ¹²⁷	2001	51	0	6	0	6 (11,76%)
Müller ¹²⁸	2003	33	1			9 (27,28%)
Wolf ¹²⁹	2004	33	1	8	0	8 (24,25%)
Poppert ¹⁰¹	2004	88	2	15	0	15 (17,04%)
Flach ¹⁰²	2004	23	2	2	0	2 (8,69%)
Roh ¹⁰³	2005	26	1	1	0	1 (3,85%)
Iihara ¹¹⁴	2006	139	3			13 (9,36%)
Inoue ¹³¹	2006	72	1			3 (4,17%)
Lacroix ¹¹⁷	2007	60	2	7	1	7 (11,67%)
Tedesco ¹¹⁸	2007	20	0	0	0	0 (0%)
Skejelland ¹¹⁹	2009	61	0	2	0	2 (3,28%)

Tabla 7: ECA y RMN-DP: revisión bibliográfica.

Los resultados observados en la serie de pacientes que nos ocupa, correspondientes a la experiencia de un solo centro, son cuanto menos prometedores. La seguridad de la ASC carotídeo mediante flujo reverso transcervical ya había sido manifestada en publicaciones anteriores, reportando un éxito técnico del 97 %, una tasa 0 de ACV mayor y una supervivencia libre de ACV a 3 años del 91 %⁸⁸.

Además, la teoría del flujo reverso y su neuroprotección asociada fue objetivada al demostrar la ausencia de señales microembólicas durante la angioplastia y despliegue del stent mediante monitorización continua intraoperatoria con doppler transcraneal⁹⁰.

A pesar de la alta proporción de pacientes sintomáticos (84,4 %) en la muestra de este estudio, la tasa de complicaciones neurológicas se mantuvo en el 0 %, tanto en el grupo transcervical como el transfemoral, resultados concordantes con los registros del centro y que pueden probablemente por sí mismos hacer plausible la excelencia técnica en la realización de ambos procedimientos durante el estudio.

La intolerancia al clampaje no fue un problema en esta serie, no observándose en ninguno de los pacientes tratados mediante flujo reverso, a pesar de que 5 de los 31 pacientes (16,2 %) presentaban enfermedad carotídea significativa contralateral.

La valoración ciega de las secuencias de imágenes de difusión perfusión ha arrojado resultados muy consistentes entre los dos neurorradiólogos colaboradores, hecho ya comunicado previamente en la bibliografía^{61,62}, con un coeficiente kappa de acuerdo de 0,968 (error asintótico 0,125) indicando un excelente acuerdo. Sólo se encontró discrepancia en el estudio de un solo paciente, que tras ser reevaluado, fue calificado del mismo modo por ambos.

La existencia de diferencias significativas en la incidencia de aparición de nuevas lesiones isquémicas en las secuencias postoperatorias comparando los grupos transcervical y transfemoral, hecho que confirma la hipótesis de este trabajo, es muy consistente con los datos publicados hasta el momento, y puede explicarse desde muchos puntos de vista. La neuroprotección, un estándar de uso en la ASC actual, probablemente muestre la cara más obsoleta con los filtros distales, al igual que históricamente ocurrió con los balones de oclusión distal como único método preventivo. Las voces se han alzado en los últimos años alertando no sólo sobre la deficiente protección que aportan, sino también sobre la falta de inocuidad de los mismos. Su mayor defecto probablemente lo constituya la ausencia de neuroprotección durante la manipulación del arco aórtico y la canalización de la arteria carótida común, y mientras se atraviesa la estenosis, momentos del procedimiento especialmente embolígenos según los estudios realizados con monitorización continua con doppler transcraneal⁸². Este hecho probablemente justifica en parte las diferencias frente al grupo transcervical, y también que en

esta serie se hayan objetivado señales embólicas en territorios contralaterales al lado carotídeo intervenido en 2 de los 11 pacientes con nuevas lesiones del grupo transfemoral. Varias son las teorías que podrían explicar las diferencias detectadas en el análisis de las imágenes de RMN-DP en contra de la protección con filtros distales. Por estudios in vivo y ex vivo conocemos que la capacidad de atrapamiento de microémbolos por los filtros es máxima a partir de partículas de 100-140 micras de tamaño máximo. Desconocemos qué ocurre con las partículas más pequeñas, y sobreestimamos el poder captador de los filtros al suponer que sus bordes están perfectamente apuestos a la pared de la carótida interna, hecho que no puede ser comprobado intraoperatoriamente de manera directa, y sólo puede valorarse ante la estabilidad de la posición del mismo en la arteriografías. De la misma manera, y una vez desplegado el stent, el filtro y su contenido debe plegarse sobre una vaina recogedora, de 1,7 mm. de diámetro máximo, pudiendo liberar parte de éste durante la maniobra.

En los 4 pacientes en los que se documentaron nuevas lesiones en las RMN-DP del grupo transcervical se produjeron invariablemente interrupciones del flujo reverso de forma puntual. Puede que el flujo reverso transcervical sea un sistema de neuroprotección perfecto, pero la técnica para conseguirlo no lo es tanto. De hecho, todas las interrupciones se debieron al movimiento y salida del introductor carotídeo por manipulación accidental en el campo quirúrgico, siendo necesario interrumpir el flujo reverso y en algunos casos realizar un nuevo clampaje para reintroducirlo.

La eficiencia de los mecanismos de detección de lesiones difiere en función de los sistemas de RMN empleados, con lo que es difícil extraer conclusiones de la comparación con otros estudios. Sin embargo, la incidencia observada en el grupo transcervical (12,9 %) es probablemente comparable a las mejores series de endarterectomía carotídea, y con mucho mejora los resultados de la ASC con filtro distal, de este trabajo y de la literatura, confirmándose la significación estadística. Los resultados de este trabajo también optimizan los comunicados previamente en series comparables de flujo reverso transcervical¹³¹.

Del mismo modo, al igual que en las series de EC y a diferencia del grupo transfemoral, no se ha objetivado ninguna lesión contralateral, al evitar fundamentalmente la manipulación del arco aórtico.

Con la introducción de los nuevos equipamientos y materiales destinados específicamente a la ASC, ha existido un claro viraje en los últimos años desde las complicaciones intraoperatorias, ahora mucho menores, a los eventos postoperatorios hasta el alta del paciente¹³².

El periodo de posible incidencia de aparición de nuevas lesiones isquémicas en el postoperatorio de estos pacientes ha sido cubierto, al haberse realizado las secuencias de difusión postoperatoria con una media de más de 20 horas de diferencia después del procedimiento.

El impacto de las nuevas imágenes de isquemia en las secuencias de difusión-perfusión postoperatorias que no traducen clínica neurológica es todavía incierto. Se desconoce si estas lesiones se corresponden con zonas de daño cerebral permanente, teniendo en cuenta que es posible además que una parte de ellas desaparezcan con el tiempo^{133,134}.

Las investigaciones sobre la repercusión final de estas lesiones han arrojado resultados controvertidos, habiéndose asociado, de forma muy verosímil, las áreas de infartos cerebrales silentes con un aumento del riesgo de sufrir demencia o deterioro cognitivo¹³⁵. Esta asociación ha sido, sin embargo, recientemente desmentida por Wasser et al¹³⁶.

Lamentablemente, en el presente estudio no se han utilizado escalas validadas para medir funcionalidad cognitiva con lo que no podemos extraer conclusiones a tal efecto, si bien no se ha producido ningún infarto cerebral sintomático en ninguno de los pacientes incluidos.

Los resultados del análisis multivariante arrojan hipótesis interesantes, resaltadas en bibliografía moderna y, cuanto menos, controvertidas. La documentación como factores de riesgo de eventos cerebrovasculares periprocedimiento de la edad y el

estado sintomático es un hecho plenamente demostrado y comprobado en los análisis de subgrupos de los últimos grandes ensayos^{133,134}.

Lo llamativo es que en este trabajo se comporten numéricamente como variables modificadores de efecto, con peso específico en cuanto a determinación de riesgo de nueva embolización sólo en el grupo transfemoral y no en el transcervical.

La seguridad de la ASC en pacientes octogenarios ha sido un tema ávidamente discutido. Este grupo de edad, especialmente susceptible en cuanto a comorbilidad y riesgo perioperatorio y especialmente débil si tenemos en cuenta la necesidad de una supervivencia de al menos un año para que el beneficio de la intervención carotídea en cuanto a prevención de ACV mayores supere al riesgo asociado a la misma, se ha considerado objetivo terapéutico por excelencia en la técnicas mínimamente invasivas. Sin embargo, los primeros resultados, prometedores en los pacientes más añosos, han venido siendo recientemente contradichos por los análisis de subgrupos, con sus limitaciones inherentes, de los grandes estudios¹³⁷.

En el estudio CREST⁴⁸, y de forma consistente a lo comunicado previamente en el estudio SPACE⁴³, los resultados en pacientes menores de 70 años favorecieron a la ASC, mientras que en mayores de esta edad la endarterectomía obtuvo mejores valores. Los resultados del presente estudio son concordantes con lo publicado más recientemente: la edad como variable por sí misma se asocia de forma débil pero significativa (RR 1,022 IC 95 % 1,021-1,041, $p < 0,04$) a un incremento del riesgo de embolización en los estudios de RMN-DP. Sin embargo este efecto sólo se observa en el grupo transfemoral, y no en el grupo transcervical.

De la misma forma, el estado sintomático se ha comportado en este trabajo como fuerte predictor de la existencia de lesiones en los estudios de RMN-DP postoperatoria (RR 4,109 IC 95% 1,74 – 9,65, $p < 0,01$) también sólo en el grupo transfemoral. Los resultados comparativos entre stent y endarterectomía en el estudio CREST en cuanto al estado sintomático no alcanzaron, sin embargo, la significación, a pesar de que la incidencia de eventos adversos fue mayor en el grupo sintomático.

Es llamativa la asociación del tipo de stent (Wallstent® frente a Protege®) con un aumento en el riesgo de embolización en las secuencias de RMN-DP, también sólo en el grupo transfemoral. Lo cierto es que para añadir heterogenicidad a los diferentes estudios sobre ASC, el procedimiento puede llevarse a cabo con diferentes stents, con diferentes diseños estructurales. Dado que diseños diferentes pueden dar lugar a diferentes propiedades mecánicas, es fácil pensar que esto provoque diferentes resultados tras los procedimientos¹³⁹.

El stent ideal debe estar constituido por un material con capacidad de demostrar una alta flexibilidad para navegar a través de anatomías desfavorables y acomodarse a vasos tortuosos. Sin embargo, los beneficios de esta navegabilidad y conformabilidad deben compensarse con una alta resistencia a la penetración de partículas a su través y una excelente cobertura de la placa carotídea para evitar el desprendimiento de material desde ésta y su paso al torrente sanguíneo. Es crucial que, en el tratamiento endovascular de la patología aterosclerótica carotídea, la placa se queda en el paciente, no así en la endarterectomía. Dependiendo de su diseño, los stents pueden dividirse en diseños de celda abierta o cerrada. Los stents de celda cerrada se caracterizan por contar con áreas muy pequeñas desnudas de metal, dejando por ello menos espacios en su estructura y, una vez colocados, menos zonas de placa descubiertas. Debido a esto, generalmente son menos flexibles que los stents de celda abierta, con espacios mayores entre el metal. Aunque se ha estimado que todos los tipos de stents conseguirían resultados semejantes en aproximadamente el 75 % de los casos, el cuarto restante requiere un planteamiento preoperatorio cuidadoso¹³⁹.

Existen publicaciones contradictorias en la literatura actual acerca de la influencia del diseño del stent en los resultados de la ASC. En un estudio no aleatorizado publicado por Bosiers et al¹³⁹ se incluyeron 3179 pacientes tratados mediante ASC en cuatro centros con gran volumen y experiencia. Los resultados de esta serie mostraron que los pacientes a los que se les colocó un stent de celda cerrada experimentaron una incidencia menor de eventos posoperatorios (Cualquier ACV-Muerte: 3,4 % vs 1,3 %, p <0,02). Esta diferencia fue mucho más pronunciada en

los pacientes sintomáticos, con una clara reducción de riesgo en los pacientes con stents de celda cerrada (6,3 % vs 1,3 %, $p < 0,0001$). En la población asintomática, por el contrario, los stents de celda abierta no influyeron sobre el pronóstico.

En otro estudio publicado por Schillinger et al¹⁴⁰ 1684 pacientes procedentes de 10 centros europeos fueron evaluados, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos celda cerrada-celda abierta en cuanto al criterio compuesto de valoración final cualquier ACV-muerte (6,1 % vs 4,1 %, $p=0,077$). Es más, el análisis multivariante no confirmó la superioridad de ningún diseño específico de stent con respecto a la incidencia de complicaciones neurológicas, ACV o muerte.

Estudios posteriores, con muestras más pequeñas, han continuado mostrando resultados contrapuestos^{141,142}.

El último estudio publicado a tal efecto, un análisis retrospectivo del registro norteamericano de la Sociedad de Cirugía Vascul ar con un tamaño muestral de 4377 pacientes, no encontró diferencias significativas en el criterio AIT-Ictus mayor-muerte entre los grupos celda abierta y celda cerrada¹⁴³.

Los resultados del trabajo que nos ocupa son, también, contradictorios. Los dos modelos de stent empleados corresponden a dos diseños muy diferentes. Por un lado, el Wallstent®, un stent de celda cerrada desarrollado sobre una aleación de cobalto, cromo, acero, níquel y molibdeno, con un tamaño de celda de 1,08 mm.², y el Protege Rx®, de celda abierta, y elaborado con nitinol. No se encontraron diferencias entre ambos diseños, considerando todos los individuos, en cuanto a la aportación de riesgo en la aparición de nuevas lesiones en los estudios de RMN-DP postoperatorios, lo cual es congruente con los últimos estudios. Sin embargo, en el análisis ajustado por tipo de procedimiento, sí existió una discreta diferencia significativa a favor de los stents de celda cerrada, pero sólo en el grupo transfemoral (RR 0,082 IC95 % 0,019-0,359, $p < 0,001$).

La existencia de peores datos pronósticos en los pacientes de más edad, sintomáticos o con stents de celda abierta sólo en el grupo transfemoral debe ser interpretada con precaución. La falta de una secuencia de aleatorización depurada en este trabajo, siendo los pacientes agrupados en dos bloques y asignados por el investigador al grupo transcervical o transfemoral, puede ser una fuente de sesgos, sobre todo de selección. No existen, sin embargo, diferencias en la distribución de las variables epidemiológicas y patológicas basales de ambos grupos, hecho que puede aproximar, aunque de ninguna manera demostrar, la homogeneidad completa de éstos. El que se aprecie un incremento del riesgo de embolización en los pacientes de más edad, sintomáticos o con stents de celda abierta en el grupo transfemoral no implica, de ninguna manera, que el riesgo disminuya en los mismos enfermos cuando se tratan de forma transcervical, aunque será una hipótesis a testar en subsiguientes estudios. La demostración de ese aspecto requerirá probablemente diseñar un ensayo clínico en paralelo, aleatorizado, cegado y controlado con endarterectomía.

VI. CONCLUSIONES.

1. La angioplastia y stent carotídeo mediante abordaje transcervical con flujo reverso reduce de forma significativa la incidencia de embolización aguda intracerebral perioperatoria en comparación con la angioplastia y stent carotídeo con filtro distal y abordaje transfemoral, determinada ésta mediante la detección de nuevas lesiones isquémicas en los estudios de RMN difusión-perfusión postoperatorios.
2. La edad, el estado sintomático reciente, y el diseño del stent empleado se asociaron de forma significativa al desarrollo de nuevas lesiones embólicas intracerebrales sólo en el grupo transfemoral y no en el grupo transcervical, comportándose como factores de mal pronóstico.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. *Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Madrid: 2009.*
2. Organización Mundial de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. – 10ª. revisión. v. 3. Lista tabular. Washington, D.C.:OPS; 1995. (Publicación científica 554).
3. Wepfer JJ. *Observations anatomicae, ex cadaveribus eorum, quos sustulit apoplexia, cum exercitatione de ejus loco affecto.* Schaffhausen: Joh. Caspari Suteri; 1658.
4. Bayle F. *Tractatus de apoplexia.* Toulouse: B. Guillemette; 1677.
5. Abercrombie J. *Pathological and Practical Researches on Diseases of the Brain and the Spinal Cord.* Edinburgh: Waugh and Innes; 1828.
6. Bright R. Cases illustrative of the effects produced when arteries and brain are diseased. *Guy's Hosp Rep.* 1836;**1**:9.
7. Carswell R. *Pathological Anatomy: Illustrations of the Elementary Forms of Disease.* London: Longman and Co.; 1838.
8. Heubner O. Topographie du Ernährungsgebiete einpelter Jormarteroem. *Zent Med Wiss.* 1872;**10**:817–821.
9. Virchow RLK. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin.* Frankfurt: Meidinger; 1856.
10. Cohnheim J. *Vorlesungen über allgemeine Pathologie.* Berlin: Hirschwald; 1882.
11. Foix C, Masson A. Le syndrome de “artère cérébrale postérieure.” *Presse Méd.* 1923;**32**:361–365.
12. Cruveilhier J. *Anatomie pathologique du corps humain; descriptions avec figures lithographiées et coloriées; des diverses alterations morbides dont le corp humain est susceptible.* Paris: J.B. Bailliere; 1835.
13. Duret H. Sur la distribución des artères nourricieres du bulbe rachidien. *Arch Physiol Norm Path.* 1873;**5**:97.
14. Duret H. Recherches anatomiques sur la circulation de l'encéphale. *Arch Phys Norm Path (2 sér).* 1874; **1**:60–69, 316–353, 664–693, 919–957.
15. Charcot JM. *Lectures on the Diseases of the Nervous System, delivered at the Salpêtrière, translated by G. Sigerson.* London: New Sydenham Society; 1877.

16. Charcot JM. *Leçons sur les localisations dans les maladies du cerveau*. Paris: Progrès Médical; 1876.
17. Bouchard C. *A Study of Some Points in the Pathology of Cerebral Hemorrhage*. London: Simpkin, Marshall and Co.; 1872.
18. Chiari H. Über das Verhalten des Teilungswinkels der Carotis communis bei der Endarteritis chronic deformans. *Verh Deutsch Path Ges*. 1905;**9**:326.
19. Hunt JR. The role of the carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain, with remarks on certain special features of the symptomatology. *Amer J Med Sci*. 1914;**147**:704.
20. Fisher M. Occlusion of the carotid arteries: further experiences. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1954;**72**:187–204.
21. Eastcott HHG Pickering GW, Rob C. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet*. 1954;**2**:994.
22. DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen year follow up. *JAMA* . 1975;**233**:1983.
23. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;**339**:1415-25.
24. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998 ;**351**:1379-87.
25. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995 ;**273**:1421-8.
26. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;**363**:1491-502. Erratum in: *Lancet*. 2004 ;**364**:416.

27. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet*. 1978 ; 1:263.
28. Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg*. 1974 ; 41: 125-145.
29. Yadav JS, Roubin GS, Iyer S, Vitek J, King P, Jordan WD, Fisher WS. Elective *stenting* of the extracranial carotid arteries. *Circulation*. 1997 21;95:376-81.
30. Roubin GS, New G, Iyer SS, Vitek JJ, Al-Mubarak N, Liu MW, Yadav J, Gomez C, Kuntz RE. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery *stenting* in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation*. 2001 ;103:532-7.
31. CAVATAS Investigators: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001 ; 357:1729-1737.
32. Massop D, Dave R, Metzger C, Bachinsky W, Solis M, Shah R, Schultz G, Schreiber T, Ashchi M, Hibbard R; SAPHIRE Worldwide Investigators. *Stenting* and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPHIRE Worldwide Registry first 2,001 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 ;1;73:129-36.
33. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, Davis T, Wholey M, Atkinson R, Cremonesi A, Fairman R, Walker G, Verta P, Popma J, Virmani R, Cohen DJ; ARChER Trial Collaborators. Protected carotid *stenting* in high-surgical-risk patients: the ARChER results. *J Vasc Surg*. 2006; 44:258- 269.
34. Iyer SS, White CJ, Hopkins LN, Katzen BT, Safian R, Wholey MH, Gray WA, Ciocca R, Bachinsky WB, Ansel G, Joye JD, Russell ME; BEACH Investigators. Carotid artery revascularization in high-surgical-risk patients using the carotid Wallstent and FilterWire EX/EZ. *J Am Coll Cardiol*. 2008 ; 51:427-434.
35. Hopkins LN, Myla S, Grube E, Wehman JC, Levy EI, Bersin RM, Joye JD, Allocco DJ, Kelley L, Baim DS. Carotid artery revascularization in high surgical risk patients with the NexStent and the Filterwire EX/EZ: 1 year results in the CABERNET trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008 ; 71: 950-60.

36. Safian RD, Bresnahan JF, Jaff MR, Foster M, Bacharach JM, Maini B, Turco M, Myla S, Eles G, Ansel GM; CREATE Pivotal Trial Investigators. Protected carotid *stenting* in high-risk patients with severe carotid artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:2384-2389.
37. Higashida RT, Popma JJ, Apruzzese P, Zimetbaum P; MAVeRIC I and II Investigators. Evaluation of the medtronic exponent self-expanding carotid stent system with the medtronic guardwire temporary occlusion and aspiration system in the treatment of carotid stenosis: combined from the MAVeRIC (Medtronic AVE Self-expanding CaRotid Stent System with distal protection In the treatment of Carotid stenosis) I and MAVeRIC II trials. *Stroke*. 2010;41:e102-9.
38. Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R, Wholey M, Hopkins LN, Atkinson R, Raabe R, Barnwell S, Green R; CAPTURE Trial Collaborators. The CAPTURE Registry: predictors of outcomes in carotid artery stenting with embolic protection for high risk patients in the early post-approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007 ; 70: 1025-33.
39. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke*. 1996 ;27:1817-20.
40. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, Davis T, Wholey M, Atkinson R, Cremonesi A, Fairman R, Walker G, Verta P, Popma J, Virmani R, Cohen DJ; ARChER Trial Collaborators. Protected carotid *stenting* in high-surgical-risk patients: the ARChER results. *J Vasc Surg*. 2006; 44:258- 269.
41. Safian RD, Bresnahan JF, Jaff MR, Foster M, Bacharach JM, Maini B, Turco M, Myla S, Eles G, Ansel GM; CREATE Pivotal Trial Investigators. Protected carotid *stenting* in high-risk patients with severe carotid artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:2384-2389.
42. CaRESS Steering Committee. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg*. 2005 ;42:213-9.
43. SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke

- W. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006; 7;368:1239-47.
44. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al: EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus *stenting* in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006 355:1660-1671.
45. Katzen BT, Criado FJ, Ramee SR, et al: Carotid artery *stenting* with emboli protection surveillance study: thirty-day results of the CASES-PMS study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007; 70:316-723.
46. Fairman R, Gray WA, Scicli AP, et al: The CAPTURE registry: analysis of strokes resulting from carotid artery stenting in the post approval setting: timing, location, severity, and type. *Ann Surg*. 2007 ; 246:551-556.
47. Wennberg DE, Lucas FL, Birkmeyer JD, Bredenberg CE, Fisher ES: Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population: trial hospitals, volume, and patient characteristics. *JAMA*. 1998; 279: 1278-1281.
48. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, Goldstein LB, Meschia JF, Ferguson RD, Moore WS, Howard G, Brott TG; CREST Investigators. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke*. 2011 ;42:675-80.
49. Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ; ICSS Investigators. International carotid stenting study: protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:69-74.
50. Klop RB, Eikelboom BC, Taks AC. Screening of the internal carotid arteries in patients with peripheral vascular disease by colour-flow duplex scanning. *Eur J Vasc Surg*. 1991 ;5:41-5.
51. Sutton KC, Wolfson SK Jr, Kuller LH. Carotid and lower extremity arterial disease in elderly adults with isolated systolic hypertension. *Stroke*. 1987 ;18:817-22.
52. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995 10;273:1421-8.

53. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 8;363:1491-502.
54. Lovblad KO, Jakob PM, Chen Q, Baird AE, Schlaug G, Warach S, Edelman RR. Turbo spin-echo diffusion-weighted MR of ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:201-8; discussion 209.
55. Meyer JR, Gutierrez A, Mock B, Hebron D, Prager JM, Gorey MT, Homer D. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1821-9.
56. Hammer FD, Lacroix V, Duprez T, Grandin C, Verhelst R, Peeters A, Cosnard G.. Cerebral microembolization after protected carotid artery *stenting* in surgical high-risk patients: results of a 2-year prospective study. *J Vasc Surg*. 2005;42:847-53; discussion 853.
57. Jaeger HJ, Mathias KD, Hauth E, Drescher R, Gissler HM, Hennigs S, Christmann C. Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR Imaging after stent implantation in the carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:200-7.
58. McDonnell CO, Fearn SJ, Baker SR, Goodman MA, Price D, Lawrence-Brown MM. Value of diffusion-weighted MRI during carotid angioplasty and *stenting*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32:46-50.
59. Rapp JH, Wakil L, Sawhney R, Pan XM, Yenari MA, Glastonbury C, et al. Subclinical embolization after carotid artery *stenting*: new lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging occur postprocedure. *J Vasc Surg*. 2007;45:867-72; discussion 872-4.
60. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; American Heart Association/American Stroke Association Clinical Cardiology Council; American Heart Association/American Stroke Association Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular

- Disease Working Group; Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 2007;115:e478-534.
61. Tedesco MM, Coogan SM, Dalman RL, Haukoos JS, Lane B, Loh C, Penkar TS, Lee JT. Risk factors for developing postprocedural microemboli following carotid interventions. *J Endovasc Ther*. 2007;14:561-7.
 62. Tedesco MM, Lee JT, Dalman RL, Lane B, Loh C, Haukoos JS, Rapp JH, Coogan SM. Postprocedural microembolic events following carotid surgery and carotid angioplasty and *stenting*. *J Vasc Surg*. 2007;46:244-50.
 63. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendlan MF, Weinstein PR. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*. 1990;14:330-46.
 64. Yoneda Y, Tokui D, Hanihara T, Kitagaki H, Tabuchi M, Mori E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: detection of ischemic injury 39 minutes after onset in a stroke patient. *Ann Neurol*. 1999;45: 794-7.
 65. Riles TS, Imparato AM, Jacobowitz GR, Lamparello PJ, Giangola G, Adelman MA, Landis R. The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 1994 ;19:206-14.
 66. Imparato AM, Riles TS, Gorstein F. The carotid bifurcation plaque: pathologic findings associated with cerebral ischemia. *Stroke*. 1979;10:238-45.
 67. Ohki T, Roubin GS, Veith FJ, Iyer SS, Brady E. Efficacy of a filter device in the prevention of embolic events during carotid angioplasty and *stenting*: An ex vivo analysis. *J Vasc Surg*. 1999 ;30:1034-44.
 68. Angelini A, Reimers B, Della Barbera M, Saccà S, Paschetto G, Cernetti C, Valente M, Pascotto P, Thiene G. Cerebral protection during carotid artery

- stenting*: collection and histopathologic analysis of embolized debris. Stroke. 2002;33:456-61.
69. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, Kaya U, Popma JJ, Ho KK, Kuntz RE; Saphenous vein graft Angioplasty Free of Emboli Randomized (SAFER) Trial Investigators. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. Circulation. 2002 Mar 19;105:1285-90.
 70. Sprouse LR 2nd, Peeters P, Bosiers M. The capture of visible debris by distal cerebral protection filters during carotid artery *stenting*: Is it predictable? J Vasc Surg. 2005 ;41:950-5.
 71. Zahn R, Mark B, Niedermaier N, Zeymer U, Limbourg P, Ischinger T, Haerten K, Hauptmann KE, Leitner ER, Kasper W, Tebbe U, Senges J; Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). Embolic protection devices for carotid artery *stenting*: better results than *stenting* without protection? Eur Heart J. 2004;25:1550-8.
 72. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of the global carotid artery stent registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2003;60:259-66.
 73. Kastrup A, Gröschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. Stroke. 2003;34:813-9.
 74. Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ, Iyer SS, New G, Leon MB. Effect of the distal-balloon protection system on microembolization during carotid *stenting*. Circulation 2001; 104: 1999-2002.
 75. Kastrup A, Gröschel K, Nägele T, Riecker A, Schmidt F, Schnaudigel S, Ernemann U. Effects of age and symptom status on silent ischemic lesions after carotid stenting with and without the use of distal filter devices. AJNR Am J Neuroradiol. 2008;29:608-12.
 76. Barbato JE, Dillavou E, Horowitz MB, Jovin TG, Kanal E, David S, Makaroun MS. A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection. J Vasc Surg. 2008;47:760-5.

77. Macdonald S, Evans DH, Griffiths PD, McKevitt FM, Venables GS, Cleveland TJ, Gaines PA. Filter-protected versus unprotected carotid artery stenting: a randomised trial. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29:282-9.
78. Mames R.N., Snady-McCoy L, Guy J. Central Retinal and posterior ciliary artery occlusion alter particle embolization of the external carotid artery system. *Opthalmology.* 1991;98:527-31
79. Whitlow PL, Lylyk P, Londero H, Mendiz OA, Mathias K, Jaeger H, Parodi J, Schönholz C, Milei J. Carotid artery *stenting* protected with an emboli containment system. *Stroke.* 2002 ;33:1308-14.
80. Dietrich KW, Scheinert D, Schmidt A, Scheinert S, Reimers B, Sievert H, Rabe K, Coppi G, Moratto R, Hoffmann FJ, Schuler GC, Biamino G. First clinical experiences with an endovascular clamping system for neuroprotection during carotid *stenting*. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004 ;28:629-33.
81. Coppi G, Moratto R, Silingardi R, Rubino P, Sarropago G, Salemme L, Cremonesi A, Castriota F, Manetti R, Sacca S, Reimers B. PRIAMUS—proximal flow blockage cerebral protection during carotid *stenting*: results from a multicenter Italian registry. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2005 ;46:219-27.
82. Schmidt A, Diederich KW, Scheinert S, Bräunlich S, Olenburger T, Biamino G, Schuler G, Scheinert D. Effect of two different neuroprotection systems on microembolization during carotid artery *stenting*. *J Am Coll Cardiol.* 2004 16;44:1966-9.
83. Ansel GM, Hopkins LN, Jaff MR, Rubino P, Bacharach JM, Scheinert D, Myla S, Das T, Cremonesi A; Investigators for the ARMOUR Pivotal Trial. Safety and effectiveness of the INVATEC MO.MA proximal cerebral protection device during carotid artery *stenting*: results from the ARMOUR pivotal trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 1;76:1-8.
84. Parodi JC, La MR, Ferreira LM, Mendez MV, Cersósimo H, Schonholz C, Garelli G. Initial evaluation of carotid angioplasty and *stenting* with three different cerebral protection devices. *J Vasc Surg.* 2000; 32: 1127-36.
85. Parodi JC, Schonholz C, Parodi FE, Sicard G, Ferreira LM. Initial 200 cases of carotid artery *stenting* using a reversal-offlow cerebral protection device. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2007; 48: 117-24.

86. Clair DG, Hopkins LN, Mehta M, Kasirajan K, Schermerhorn M, Schönholz C, Kwolek CJ, Eskandari MK, Powell RJ, Ansel GM; EMPiRE Clinical Study Investigators. Neuroprotection during carotid artery *stenting* using the GORE flow reversal system: 30-day outcomes in the EMPiRE Clinical Study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011 15;77:420-9.
87. Criado E, Doblás M, Fontcuberta J, Orgaz A, Flores A. Transcervical carotid artery angioplasty and stenting with carotid flow reversal: surgical technique. *Ann Vasc Surg.* 2004;18:257-61.
88. Criado E, Fontcuberta J, Orgaz A, Flores A, Doblás M. Transcervical carotid *stenting* with carotid artery flow reversal: 3-year follow-up of 103 stents. *J Vasc Surg.* 2007 ;46:864-9.
89. Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet.* 1999;354:1594-7.
90. Ribo M, Molina CA, Alvarez B, Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Matas M. Transcranial Doppler monitoring of transcervical carotid *stenting* with flow reversal protection: a novel carotid revascularization technique. *Stroke.* 2006 ;37:2846-9.
91. Geroulakos G et al Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real time ultrasonography. *Br J Surg.* 1993; 80: 1274-1277.
92. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. III. Diagnosis and treatment. *Scottish Medical Journal* 1957; 2: 254-68
93. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiologica.* 1953 ; 39 : 368-76.
94. Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM., Newman S. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke.* 2000 ;31:1329-34.
95. Benzeus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and

- neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet*. 1999 ;354:1594-7.
96. Lovblad KO, Pluschke W, Remonda L, Gruber-Wiest D, Do DD, Barth A, Kniemeyer HW, Bassetti C, Mattle HP, Schroth G. Diffusion-weighted MRI for monitoring neurovascular interventions. *Neuroradiology*. 2000; 42:134 –138.
 97. Jaeger H, Mathias K, Drescher R, Hauth E, Bockisch G, Demirel E, Gissler HM. Clinical results of cerebral protection with a filter device during stent implantation of the carotid artery. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001;24:249 –256.
 98. Jaeger HJ, Mathias KD, Hauth E, Drescher R, Gissler HM, Hennigs S, Christmann A. Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR imaging after stent implantation in the carotid artery. *AJNR Am Neuroradiol*. 2002;23:200 –207.
 99. Schluter M, Tubler T, Steffens JC, Mathey DG, Schofer J. Focal ischemia of the brain after neuroprotected carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1007–1013.
 100. Gauvrit JY, Delmaire C, Henon H, Debette S, al Koussa M, Leys D, Pruvo JP, Leclerc X. Diffusion/perfusion-weighted magnetic resonance imaging after carotid angioplasty and stenting. *J Neurol*. 2004;251: 1060–1067.
 101. Poppert H, Wolf O, Resch M, Theiss W, Schmidt-Thieme T, Graefin vE, Heider P, Martinoff S, Sander D. Differences in number, size and location of intracranial microembolic lesions after surgical versus endovascular treatment without protection device of carotid artery stenosis. *J Neurol*. 2004;251:1198 –1203.
 102. Flach HZ, Ouhlous M, Hendriks JM, van Sambeek MR, Veenland JF, Koudetaal PJ, Van Dijk LC, van der LA. Cerebral ischemia after carotid intervention. *J Endovasc Ther*. 2004;11:251–257.
 103. Roh HG, Byun HS, Ryoo JW, Na DG, Moon WJ, Lee BB, Kim DI. Prospective analysis of cerebral infarction after carotid endarterectomy and carotid artery stent placement by using diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:376 –384.

104. Cosottini M, Michelassi MC, Puglioli M, Lazzarotti G, Orlandi G, Marconi F, Parenti G, Bartolozzi C. Silent cerebral ischemia detected with diffusion-weighted imaging in patients treated with protected and unprotected carotid artery *stenting*. *Stroke*. 2005;36:2389 –2393.
105. Hammer FD, Lacroix V, Duprez T, Grandin C, Verhelst R, Peeters A, Cosnard G. Cerebral microembolization after protected carotid artery *stenting* in surgical high-risk patients: results of a 2-year prospective study. *J Vasc Surg*. 2005;42:847– 853.
106. Hauth EA, Jansen C, Drescher R, Schwartz M, Forsting M, Jaeger HJ, Mathias KD. MR and clinical follow-up of diffusion-weighted cerebral lesions after carotid artery *stenting*. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26: 2336–2341.
107. Rosenkranz M, Fiehler J, Niesen W, Waiblinger C, Eckert B, Wittkugel O, Kucinski T, Rother J, Zeumer H, Weiller C, Sliwka U. The amount of solid cerebral microemboli during carotid *stenting* does not relate to the frequency of silent ischemic lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27: 157–161.
108. Du Mesnil de Rochemont R, Schneider S, Yan B, Lehr A, Sitzler M, Berkefeld J. Diffusion-weighted MR imaging lesions after filter-protected *stenting* of high-grade symptomatic carotid artery stenoses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1321–1325.
109. Maleux G, Demaerel P, Verbeken E, Daenens K, Heye S, Van Sonhoven F, Nevelsteen A, Wilms G. Cerebral ischemia after filter-protected carotid artery *stenting* is common and cannot be predicted by the presence of substantial amount of debris captured by the filter device. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1830 –1833.
110. McDonnell CO, Fearn SJ, Baker SR, Goodman MA, Price D, Lawrence-Brown MM. Value of diffusion-weighted MRI during carotid angioplasty and *stenting*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32: 46 –50.
111. Pinero P, Gonzalez A, Mayol A, Martinez E, Gonzalez-Marcos JR, Boza F, Cayuela A, Gil-Peralta A. Silent ischemia after neuroprotected percutaneous carotid *stenting*: a diffusion-weighted MRI study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1338 –1345.

112. Kastrup A, Naegle T, Groeschel K, Schmidt F, Vogler E, Schulz J, Ernemann U. Incidence of new brain lesions after carotid *stenting* with and without cerebral protection. *Stroke*. 2006;37:2312–2316.
113. Asakura F, Kawaguchi K, Sakaida H, Toma N, Matsushima S, Kuraishi K, Tanemura H, Miura Y, Maeda M, Taki W. Diffusionweighted magnetic resonance imaging in carotid angioplasty and *stenting* with balloon embolic protection devices. *Neuroradiology*. 2006;48:100–112.
114. Iihara K, Murao K, Sakai N, Yamada N, Nagata I, Miyamoto S. Outcome of carotid endarterectomy and stent insertion based on grading of carotid endarterectomy risk: a 7-year prospective study. *J Neurosurg*. 2006;105:546–554.
115. Grunwald IQ, Supprian T, Politi M, Struffert T, Falkai P, Krick C, Backens M, Reith W. Cognitive changes after carotid artery *stenting*. *Neuroradiology*. 2006;48:319–323.
116. Rapp JH, Wakil L, Sawhney R, Pan XM, Yenari MA, Glastonbury C, Coogan S, Wintermark M. Subclinical embolization after carotid artery *stenting*: new lesions on diffusion-weighted magnetic resonance Imaging occur postprocedure. *J Vasc Surg*. 2007;45:867–872.
117. Lacroix V, Hammer F, Astarci P, Duprez T, Grandin C, Cosnard G, Peeters A, Verhelst R. Ischemic cerebral lesions after carotid surgery and carotid *stenting*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:430–435.
118. Tedesco MM, Lee JT, Dalman RL, Lane B, Loh C, Haukoos JS, Rapp JH, Coogan SM. Postprocedural microembolic events following carotid surgery and carotid angioplasty and *stenting*. *J Vasc Surg*. 2007.
119. Skjelland M, Krehg-Sorensen K, Tennoe B, Bake SJ, Brucher R, Russell D. Cerebral Microemboli and brain injury during carotid artery endarterectomy and *stenting*. *Stroke*. 2009;40:230-234.
120. Taha M, Maeda M, Sakaida H, Kawaguchi K, Toma N, Yamamoto A, Hirose T, Miura Y, Fujimoto M, Matsushima S, Taki W. Cerebral ischemic lesions detected with diffusion-weighted magnetic resonance imaging after carotid artery *stenting*: comparison of several anti-embolic protection devices. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009;40:386-393.

121. Blasel S, Hattingen E, Berkefeld J, Kurre W, Morawe G, Zanella F, de Rochemont Rdu M. Evaluation of angiographic and technical aspects of carotid *stenting* with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32:666-71.
122. Jansen C, Ramos LM, van Heesewijk JP, Moll FL, van Gijn J, Ackerstaff RG. Impact of microembolism and hemodynamic changes in the brain during carotid endarterectomy. *Stroke*. 1994;25:992-997.
123. Cantelmo NL, Babikian VL, Samaraweera RN, Gordon JK, Pochay VE, Winter MR. Cerebral microembolism and ischemic changes associated with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 1998;27:1024-1030.
124. Barth A, Remonda L, Lovblad KO, Schroth G, Seiler RW. Silent cerebral ischemia detected by diffusion-weighted MRI after carotid endarterectomy. *Stroke*. 2000;31:1824-1828.
125. Feiwell RJ, Besmertis L, Sarkar R, Saloner DA, Rapp JH. Detection of clinically silent infarcts after carotid endarterectomy by use of diffusionweighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:646-649.
126. Forbes KP, Shill HA, Britt PM, Zabramski JM, Spetzler RF, Heiserman JE. Assessment of silent embolism from carotid endarterectomy by use of diffusion-weighted imaging: work in progress. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:650-653.
127. Tomczak R, Wunderlich A, Liewald F, Stuber G, Gorich J. Diffusion-weighted MRI: Detection of cerebral ischemia before and after carotid thromboendarterectomy. *J Computer Assist Tomography*. 2001;25: 247-250.
128. Muller M, Ciccotti P, Axmann C, Kreissler-Haag D. Embolic cerebral ischemia in carotid surgery: a model for human embolic stroke? *Med Sci Monit*. 2003;9:CR411-CR416.
129. Wolf O, Heider P, Heinz M, Poppert H, Schmidt-Thieme T, Sander D, Graf vE, Brandl R. Frequency, clinical significance and course of cerebral ischemic events after carotid endarterectomy evaluated by serial diffusion weighted imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;27:167-171.
130. Inoue T, Tsutsumi K, Maeda K, Adachi S, Tanaka S, Yako K, Saito K, Kunii N. Incidence of ischemic lesions by diffusion-weighted imaging

- after carotid endarterectomy with routine shunt usage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006;46:529–533
131. Faraglia V, Palombo G, Stella N, Rizzo L, Taurino M, Bozzao A. Cerebral embolization during transcervical carotid *stenting* with flow reversal: a diffusion-weighted magnetic resonance study. *Ann Vasc Surg*. 2009 ;23:429-35.
 132. Cremonesi A., Setacci C., manetti R., de Donato G., Francesco S., Balestra G. Carotid angioplasty and *stenting*: Lesion related treatment strategies. *EuroIntervention*. 2005;1:289-295.
 133. Zhou W, Dinishak D, Lane B, Hernandez-Boussard T, Bech F, Rosen A. Long-term radiographic outcomes of microemboli following carotid interventions. *J Vasc Surg*. 2009 ;50:1314-9.
 134. Palombo G, Faraglia V, Stella N, Giugni E, Bozzao A, Taurino M. Late evaluation of silent cerebral ischemia detected by diffusion-weighted MR imaging after filter-protected carotid artery *stenting*. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1340-3.
 135. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, KouDEtaal PJ, Breteler MM.. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003 Mar 27;348:1215-22.
 136. Wasser K, Pilgram-Pastor SM, Schnaudigel S, Stojanovic T, Schmidt H, Knauf J, Gröschel K, Knauth M, Hildebrandt H, Kastrup A. New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance. *J Vasc Surg*. 2011 ;53:61-70.
 137. Naggara O, Touzé E, Beyssen B, Trinquart L, Chatellier G, Meder JF, Mas JL; EVA-3S Investigators. Anatomical and technical factors associated with stroke or death during carotid angioplasty and *stenting*: results from the endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial and systematic review. *Stroke*. 2011;42:380-8.
 138. Schillinger M, Minar E. Matching carotid anatomy with carotid stents. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2008;49:723-7.
 139. Bosier M, Deloose K, Verbist J, Peeters P. Carotid artery *stenting*: which stent for which lesion? *Vascular*. 2005;13:205-10.

140. Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, Trenkler J, Stockx L, Mair J, et al. Does carotid stent cell design matter? *Stroke* 2008;39: 905-9.
141. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Brückmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE trial. *Stroke*. 2009;40:841-6.
142. Maleux G, Marrannes J, Heye S, Daenens K, Verhamme P, Thijs V. Outcome of carotid artery *stenting* at 2 years follow-up: comparison of nitinol open cell versus stainless steel closed cell stent design. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009;50:669-75.
143. Jeffrey Jim, Brian G. Rubin, Gregg S. Landis, Christopher T. Kenwood, Flora S. Siami, and Gregorio A. Sicard, MD, and the SVS Outcomes Committee. Society for Vascular Surgery Vascular Registry evaluation of stent cell design on carotid artery *stenting* outcomes. *J Vasc Surg*. 2011. In Press.

ANEXOS

ANEXO I. FINANCIACIÓN

Trabajo de investigación realizado con el apoyo económico de las siguientes instituciones:

-Fundación para la Investigación en Castilla la Mancha (FISCAM). Número de Expediente: PI2009/69. Proyecto: "Valoración mediante RMN difusión-perfusión de los eventos embólicos cerebrales durante el stenting carotídeo con flujo reverso transcervical". (ANEXO IV)

ANEXO II. DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Este trabajo ha dado lugar a las siguientes publicaciones y presentaciones:

- **Publicaciones:**

- Leal JI, Orgaz A, Fontcuberta J, Flores A, Doblas M, Garcia-Benassi JM, Lane B, Loh C, Criado E. *A prospective evaluation of cerebral infarction following transcervical carotid stenting with carotid flow reversal*. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010 ;39:661-6. Impact Factor: 3,005 (anexo V).

- **Presentaciones orales en congresos internacionales:**

- J.I. Leal , R. Rodriguez, J. Peinado, S. Vicente, A. Orgaz, J. Fontcuberta,Á. Flores, J. Gil, J.G. Benassi, E. Criado, M. Doblas. *A prospective evaluation of cerebral infarctation following transcervical carotid stenting: results of neuroprotection with carotid flow reversal technique*. 59º Congreso de la Sociedad Europea de Cirugía Cardiovascular. Abril 2010
- E. Criado, **J. I. Leal**, A. Orgaz, J. Fontcuberta, A. Flores, M. Doblas. *The Cervical Approach For CAS With Flow Reversal Is Safer For The Brain Than Other CAS Approaches Based On DWI MRI*. VEITHsymposium. 38º Simposio Anual. Nueva York, Noviembre 2010.
- E. Criado, **J. I. Leal**, A. Orgaz, J. Fontcuberta, A. Flores, M. Doblas. *Transcervical carotid stenting with carotid flow reversal reduces embolic events*. 9th International Symposium on Endovascular Therapeutics. Barcelona, Mayo 2011
- **Leal Lorenzo, J.I.**, Rodriguez R., Peinado, J., Vicente S., Salgado, C., Gil J., Flores A., Fontcuberta J., Orgaz A., García Benassi J.M., Criado E., Doblas M. *Valoración prospectiva de los eventos embólicos cerebrales en el stenting carotídeo: flujo reverso transcervical vs abordaje transfemoral con filtro distal*. 9th International Symposium on Endovascular Therapeutics. Barcelona, Mayo 2011

- **Presentaciones orales en congresos nacionales**

- Leal I, Rodriguez R, Peinado J, G Benassi J, Orgaz A, Doblas M. *Valoración mediante RMN cerebral de difusión-perfusión de los eventos embólicos cerebrales durante el stenting carotídeo utilizando flujo reverso transcervical.* 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul. Madrid, Junio 2009

ANEXO III

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio:

VALORACIÓN MEDIANTE RMN DIFUSIÓN-PERFUSIÓN DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS CEREBRALES EN EL STENTING CAROTÍDEO MEDIANTE FLUJO REVERSO TRANSCERVICAL.

Investigadores: M. Doblas Dominguez, J.I. Leal Lorenzo,
Servicio Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular
Complejo Hospitalario de Toledo
Tfno Contacto : 925269180

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario de Toledo.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Como sabe, Le ha sido diagnosticada una estenosis (estrechez) en una de las arterias (carótidas) que llevan la sangre al cerebro al haberse formado una placa en la pared de la misma. Se le realizará una angioplastia, consiste en la dilatación de la arteria estenosada mediante la colocación de un balón en su interior. Posteriormente se colocará una endoprótesis o stent, que es una malla que refuerza la pared de la arteria. Todo ello se realiza mediante catéteres que se introducen utilizando una pequeña incisión en el cuello, que se realizará mediante anestesia local.

Como le ha sido explicado, existe riesgo de que durante la intervención se produzca un Accidente vascular cerebral por el desprendimiento de material de ateroma desde la placa durante la dilatación de la carótida o la colocación del stent, que pueda comprometer en forma leve o grave al cerebro. Sin embargo, no siempre que se desprende material durante la intervención se produce clínica neurológica. El objetivo de este estudio es valorar la existencia de esta suelta de material hacia el cerebro que no produce síntomas al paciente. Para ello, se le realizará una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) antes y después de la intervención, durante el ingreso hospitalario, con el fin de comparar las imágenes y valorar si se ha producido o no "suelta de material". El tipo de RMN que se realizará durante el estudio es más sencillo que las exploraciones habituales de modo que la duración de la prueba es de unos pocos minutos. En ningún caso supondrá alargar el periodo de hospitalización habitual en este tipo de intervenciones.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

La inclusión en este estudio no conlleva ningún riesgo para su salud, y la única diferencia con los pacientes que no serán incluidos en el mismo es la realización de las RMN.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo los médicos investigadores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido a los médicos investigadores, autoridades sanitarias, y al Comité Ético de Investigación Clínica cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos. Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Declaro por ello que he sido informado por el Médico, del motivo, funcionamiento y consecuencias de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

EN CONSECUENCIA, DOY MI CONSENTIMIENTO PARA LA INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

Firma del paciente

Firma del medico responsable

REPRESENTANTE LEGAL (caso de incapacidad del paciente):

D./Dña. D.N.I.

Parentesco (padre, madre, tutor, etc.): Firma:

FORMULARIO DE INCLUSIÓN

Microsoft Access - [INCLUSION]

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ?

VALORACIÓN MEDIANTE RMN DIFUSIÓN-PERFUSIÓN DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS DURANTE EL STENTING CAROTÍDEO MEDIANTE FLUJO REVERSO TRANSCERVICAL FORMULARIO DE INCLUSIÓN (1.1)

NHC Fecha Nacimiento Fecha Inclusión Mujer Hombre

CLÍNICA NEUROLÓGICA

Ictus Isquémico Carotídeo Derecho

Ictus Isquémico Carotídeo Izdo

Ictus Vertebrobasilar

Infarto retiniano izquierdo

Infarto retiniano derecho

Hemorragia intracerebral

Hemorragia subaracnoidea

AIT carotídeo izquierdo

AIT carotídeo derecho

AIT vertebrobasilar

Amaurosis fugax izquierda

Amaurosis fugax derecha

FACTORES DE RIESGO

HTA ICC Angor CI tipo IAM previo CABG previo ACxFA

Otras fuentes de embolismo cardiaco

DM tipo 1 DM tipo 2 DL

EAP

Fumador activo Ex fumador

ESCALA RANKIN

0 1 2 3 4 5

0	Asintomático
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
2	Discapacidad leve; incapaz de llevar a cabo todas sus actividades anteriores, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda
3	Discapacidad moderada; requiere alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda
4	Discapacidad moderadamente severa; incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda.
5	Discapacidad severa; confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes.

Registro: 1 de 1

FORMULARIO DE ESTUDIO ECOGRÁFICO

Microsoft Access - [ECO]

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ?

Arial 9

VALORACIÓN MEDIANTE RMN DIFUSIÓN-PERFUSIÓN DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS DURANTE EL STENTING CAROTÍDEO MEDIANTE FLUJO REVERSO TRANSCERVICAL FORMULARIO DE VALORACIÓN ULTRASONOGRÁFICA (1.2)

NHC Fecha

	DERECHO	IZQUIERDO
CARÓTIDA COMÚN	<input type="text"/> 0	<input type="text"/> 0
CARÓTIDA INTERNA VPS	<input type="text"/> 0	<input type="text"/> 0
CARÓTIDA INTERNA VDF	<input type="text"/> 0	<input type="text"/> 0
VERTEBRAL VPS	<input type="text"/> 0	<input type="text"/> 0
VERTEBRAL VDF	<input type="text"/> 0	<input type="text"/> 0
¿VERTEBRAL CEFÁLICA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TIPO DE PLACA

-
-
-
-
-

Registro: 1 de 1

Vista Formulario

FORMULARIOS DE PROCEDIMIENTO

Microsoft Access - [PROCEDIMIENTO]

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ?

VALORACIÓN MEDIANTE RMN DIFUSIÓN-PERFUSIÓN DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS DURANTE EL STENTING CAROTÍDEO MEDIANTE FLUJO REVERSO TRANS-CERVICAL
FORMULARIO DE PROCEDIMIENTO -ALTA (2.1)

NHC Fecha de Procedimiento

Procedimiento

Carótida Tratada ¿Tolerado Flujo Reverso?

Tiempo de Flujo Reverso 0 min.

Éxito técnico en la colocación del stent Tipo de Stent

Balón de Predilatación % Estenosis Pre-stenting 0

Balón de Post-dilatación % Estenosis Post-stenting 0

Complicaciones

RELACIONADAS CON EL ACCESO

Lesión Nerviosa Facial/Craneal

Disección/Perforación arterial

Retirada accidental del introductor

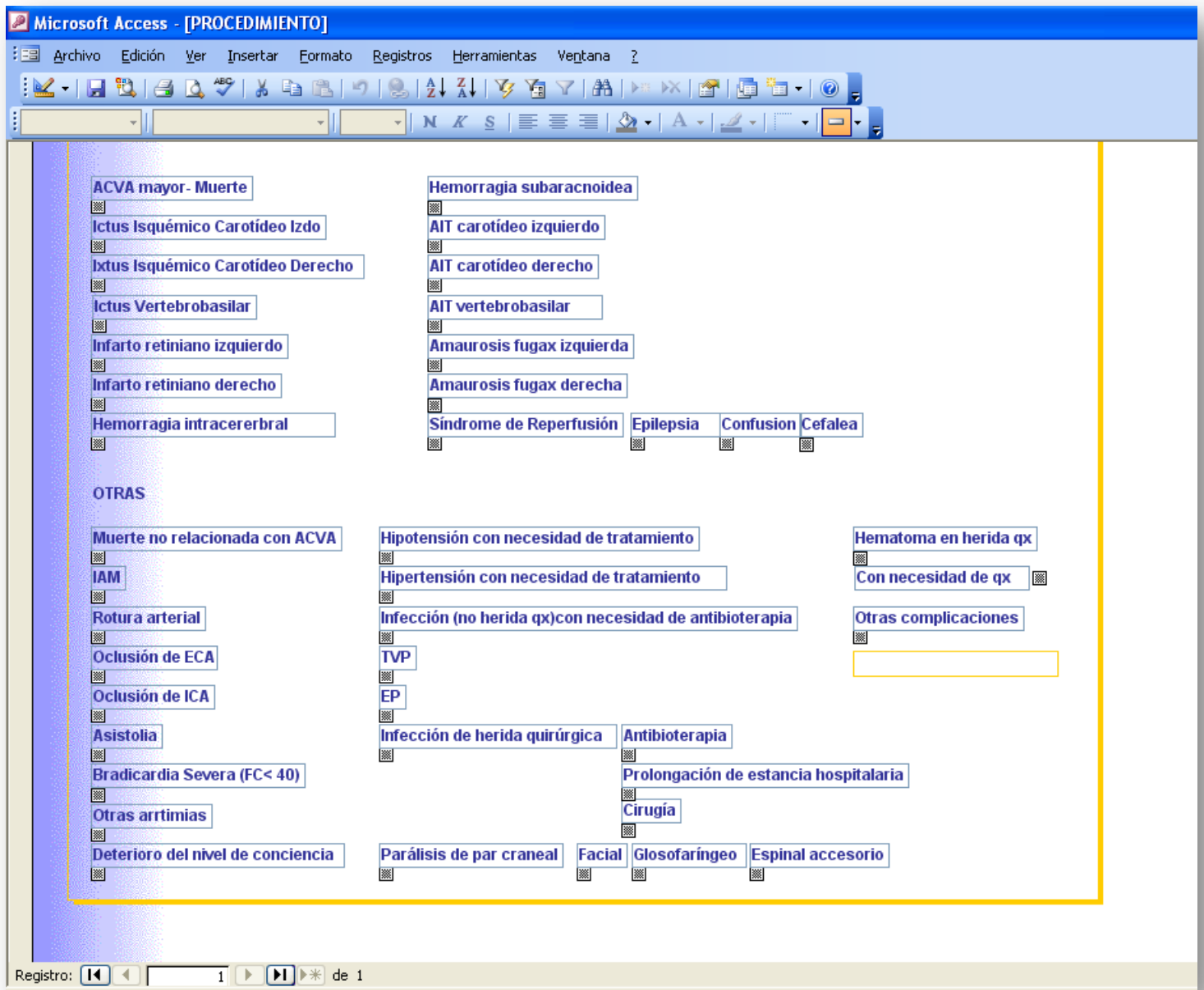
Otras

NEUROLÓGICAS

ACVA mayor- Muerte Hemorragia subaracnoidea

Registro: 1 de 1

Vista Formulario



FORMULARIO DE RMN

Microsoft Access - [RMN]

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ?

VALORACIÓN MEDIANTE RMN DIFUSIÓN-PERFUSIÓN DE LOS EVENTOS
EM BÓLICOS DURANTE EL
STENTING CAROTÍDEO MEDIANTE FLUJO REVERSO TRANSCERVICAL
FORMULARIO DE RMN DIFUSIÓN-PERFUSIÓN (1.3)

NHC	Fecha	Postoperatoria
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Número de Nuevas Lesiones Isquémicas	Ispilateral	Contralateral
<input type="text" value="0"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Registro: 1 de 1

FORMULARIO DE SEGUIMIENTO

Microsoft Access - [SEGUIMIENTO]

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ?

Arial 9

VALORACIÓN MEDIANTE RMN DIFUSIÓN-PERFUSIÓN DE LOS EVENTOS
EMBÓLICOS DURANTE EL
STENTING CAROTÍDEO MEDIANTE FLUJO REVERSO TRANSCERVICAL
FORMULARIO DE SEGUIMIENTO (3.1)

NHC Fecha Seguimiento

EVENTOS DESDE ÚLTIMA VISITA

Muerte	AIT carotideo derecho
Ictus Isquémico Carotideo Izdo	AIT vertebroba
Ictus Isquémico Carotideo Dere	Amaurosis fugax izquierda
Ictus Vertebrobasilar	Amaurosis fugax derecha
Infarto retiniano izquierdo	CI tipo IAM No Fatal
Infarto retiniano derecho	
Hemorragia intracerebral	
Hemorragia subaracnoidea	
AIT carotideo izquierdo	


ESCALA RANKIN 0 1 2 3 4 5

Necesidad de nuevo procedimiento sobre ACI Necesidad de otra cirugía

Registro: 1 de 1

ANEXO V

COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO
HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD
Avda. Barber, 30. 45004. Toledo. Teléfono 925 269200

sescam 

14/08/09
73

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Enriqueta Muñoz Platón, Secretaria del Comité Ético de Investigación clínica del "Complejo Hospitalario de Toledo".

CERTIFICA:

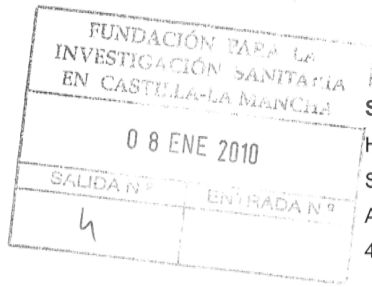
Que este Comité ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado: "VALORACION MEDIANTE RMN DIFUSION-PERFUSION DE LOS EVENTOS EMBOLICOS DURANTE EL STENTING CAROTIDEO MEDIANTE FLUJO REVERSO TRANSCERVICAL". Inv. principal: Dr. D. José Ignacio Leal Lorenzo Sº. Cirugía Vascular, y considera que:

El CEIC aprueba este proyecto

Lo que firmo en Toledo, a 12 de agosto de 2009.


Fdo: Enriqueta Muñoz Platón
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ANEXO VI



Sr. D. José Ignacio Leal Lorenzo
Hospital Virgen de la Salud
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Avda. Barber, 30
45004 Toledo

Inscrita en el Registro de Fundaciones de Castilla-La Mancha. Tomo II. Libro 5º. Página 85. Número TO-085. C.I.F.: G-45493087

Con carácter informativo, dado que figura como Investigador Principal del proyecto de investigación con título: "VALORACIÓN MEDIANTE RMN DIFUSIÓN-PERFUSIÓN DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS DURANTE EL STENTING CAROTÍDEO MEDIANTE FLUJO REVERSO TRANSCERVICAL

", y número de expediente **PI-2009/69**, se adjunta copia de la notificación que ha sido dirigida al representante legal del centro solicitante en relación con la Resolución de 23-12-2009 (D.O.C.M. nº 1 de 4 de enero de 2010), por la que se resuelve la concesión de ayudas para la realización de proyectos de investigación en salud.

Toledo, a 7 de enero de 2010

Blanca Parra Vázquez
DIRECTORA

Edificio Bulevar. C/ Berna, 2, local 0-2 • 45003 Toledo • Telf.: 925 223 583 • Fax: 925 281 149





A Prospective Evaluation of Cerebral Infarction following Transcervical Carotid Stenting with Carotid Flow Reversal

J.I. Leal^a, A. Orgaz^a, J. Fontcuberta^a, A. Flores^a, M. Doblaz^a, J.M. Garcia-Benassi^b, B. Lane^c, C. Loh^d, E. Criado^{e,*}

^a Vascular Surgery Section, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, Spain

^b Department of Radiology, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, Spain

^c Department of Radiology, Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA, USA

^d Department of Radiology, University of California, Los Angeles, CA, USA

^e Vascular Surgery Section, Department of Surgery, University of Michigan School of Medicine, 1500 E. Medical Center Drive, SPC 5867, CVC 5463, Ann Arbor, MI 48109, USA

Submitted 9 December 2009; accepted 10 February 2010
Available online 19 March 2010

KEYWORDS

Silent brain infarction during carotid stenting

Abstract Objective: Cerebral embolisation constitutes the main source of complications during transfemoral carotid artery stenting (CAS) and is associated with a high incidence of silent brain infarction. The goal of this study is to evaluate the incidence of new ischaemic cerebral lesions following transcervical CAS with carotid flow reversal for neuroprotection.

Materials and Methods: Thirty-one consecutive patients underwent transcervical CAS with carotid flow reversal. A stroke scale and diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) were performed within 24 h before and after the procedure. DW-MRI studies were compared blindly by two independent neuroradiologists. New hyper-intense DW signals were interpreted as ischaemic infarcts. The progress of all patients was followed for at least 30 days following intervention.

Results: All procedures were technically successful. Nineteen (61%) patients were symptomatic. Mean carotid flow reversal time was 22 min. There were no major adverse events at 30 days. All patients remained neurologically intact without increase in the stroke scale. Thirty subjects had paired DW-MRI studies. Post-procedural DW-MRI ischaemic infarcts were found in four (12.5%) patients, all ipsilateral to the treated hemisphere and asymptomatic. During follow-up, all stents remained patent and all patients remained stroke-free.

* Corresponding author.

E-mail address: ecriado@umich.edu (E. Criado).