



UNIVERSIDAD DE SEVILLA – FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología

**EFICACIA Y FIABILIDAD DE LOS SISTEMAS DE PROTECCIÓN
CEREBRAL DURANTE LA ANGIOPLASTIA DE CARÓTIDA.
DETECCIÓN DE LESIONES ISQUÉMICAS SILENTES
MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA POTENCIADA EN DIFUSIÓN.**

TESIS DOCTORAL

PILAR PIÑERO GONZÁLEZ DE LA PEÑA

2008

AGRADECIMIENTOS.

Quisiera expresar mi agradecimiento al Dr. Emilio Olloqui Martín, Profesor Asociado del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología de la Facultad de Medicina de Sevilla, director de esta tesis.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda y el apoyo incondicional del Dr. Alejandro González García, Radiólogo adjunto del Departamento de Neurorradiología Intervencionista de los HHUU Virgen del Rocío de Sevilla y tutor de esta tesis. Ale, eres un ejemplo de voluntad y trabajo. Es para mí un estímulo ser tu colega y un orgullo ser tu amiga.

Mi gratitud se hace extensiva al Dr. Antonio Mayol Deyá, Jefe del Departamento de Radiología Intervencionista de los HHUU Virgen del Rocío de Sevilla. Gracias a su conocimiento y experiencia, que iniciaron los procedimientos neurointervencionistas sobre los que se desarrolla este trabajo.

A los Dres. Alberto Gil- Peralta y José Ramón González-Marcos, del Servicio de Neurología de nuestro Hospital, y demás miembros del equipo multidisciplinar para tratamiento de la enfermedad carotídea, así como a todo el personal auxiliar del Departamento de Neurorradiología Intervencionista y del área de Resonancia Magnética.

A mis compañeros miembros del Departamento de Neurorradiología Diagnóstica de los HHUU Virgen del Rocío de Sevilla, Dres. Rafael Rodríguez Romero, Carlos Monreal Rodríguez, y Ricardo Alcántara por su ayuda en el trabajo diario y por su apoyo y comprensión durante la elaboración de esta tesis.

A la Dra. Paula Alcaide León por su inestimable ayuda en la realización de las figuras de esta tesis.

A todos los compañeros del Hospital que son sobre todo amigos..., por eso.

Arrepiéntete sólo de aquello que no hagas...

Eneko, Mikel, para vosotros.

A mis abuelos.

A mis padres. A Charly, Bego y su prole.

A los que estáis siempre ahí...

INDICE DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 Ictus isquémico y estenosis carotídea.....	8
1.1.1 Epidemiología del ictus isquémico.....	10
1.1.2 Aterotrombosis. Nuevos factores de riesgo.....	11
1.2 Tratamiento endovascular de la estenosis carotídea : Angioplastia y stent carotídeos (ASC).....	15
1.2.1 Introducción histórica.....	20
1.2.2 Sistemas de protección cerebral.....	22
1.2.3 Indicaciones y contraindicaciones de la ASC.....	29
1.2.4 Complicaciones asociadas a la ASC.....	35
1.2.5 Procedimiento de la ASC con uso de filtro de protección distal.....	40
1.3 Resonancia Magnética potenciada en Difusión en el diagnóstico de la isquemia cerebral aguda.....	49
1.3.1 Breve introducción a la Resonancia Magnética (RM).....	50
1.3.2 Fundamento físico de la imagen potenciada en Difusión (IPD).....	53
1.3.3 Aplicación de la IPD en el estudio de la isquemia cerebral.....	57
2. OBJETIVOS.....	63
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	65
3.1 Selección de pacientes.....	66
3.2 Estudio clínico.....	69
3.3 Neuroimagen.....	70

3.4 Procedimiento intervencionista.....	72
3.5 Técnica de Doppler Transcraneal (DTC).....	73
3.6 Estudio estadístico.....	73
4. RESULTADOS.....	75
5. COPIA DE LAS PUBLICACIONES.....	80
5.1 <i>Silent cerebral ischemic lesions after carotid artery stenting with distal cerebral protection. Neurol Res 2005;27 Suppl 1:579-83.....</i>	81
5.2 <i>Silent ischemia after neuroprotected percutaneous carotid stenting: a Diffusion-weighted MRI study. Am J Neurorad 2006;27(6):1338-1345.....</i>	86
6. DISCUSIÓN.....	94
6.1 Eficacia clínica de la ASC con neuroprotección.....	95
6.2 Hallazgos en Neuroimagen: Imagen Potenciada en Difusión.....	99
6.3 Factores relacionados a la embolización y significación de las lesiones cerebrales secundarias.....	101
6.4 Comparación de resultados.....	112
<i>Ventajas e inconvenientes del uso de filtros.....</i>	116
7. CONCLUSIONES.....	120
8. RESUMEN.....	123
9. ANEXOS.	
9.1 Anexo I. Protocolo de Monitorización Neurológica.....	127
9.2 Anexo II. Protocolo de Ultrasonografía Doppler.....	129

9.3 Anexo III. Documentos de Consentimiento Informado para realización de Arteriografía y Angioplastia más Stenting de la ACI.....	131
10. BIBLIOGRAFÍA.....	137

INDICE DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS UTILIZADOS.

AAS: Ácido acetilsalicílico.

ACA: Arteria cerebral anterior.

ACAS: Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study.

ACC: Arteria carótida común.

ACE: Arteria carótida externa.

ACI: Arteria carótida interna.

ACM: Arteria cerebral media.

ACP: Arteria cerebral posterior.

AGT: Amnesia global transitoria.

AHA: American Heart Association.

AIT: Accidente isquémico transitorio.

ASA: American Stroke Association.

ASC: Angioplastia y stenting carotídeo.

ATP: Angioplastia Transluminal Percutánea.

CAVATAS: Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study.

CaRESS: Carotid Revascularization using Endarterectomy or Stenting Systems.

CDA: Coeficiente de difusión aparente.

CREST: Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial.

DM: Diabetes mellitus.

DTC: Doppler transcraneal.

EC: Endarterectomía carotídea.

ECG: Electrocardiograma.

ECST: European Carotid Surgery Trial.

EEG: Electroencefalograma.

EPI: Eco planar imaging.

EVA-3S: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis.

F: French.

Fc: Frecuencia cardiaca.

FEV: Volumen de espiración forzada.

FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery.

HTA: Hipertensión arterial.

HLP: Hiperlipoproteinemia.

ICSS: International Carotid Stenting Study.

IPD: Imagen potenciada en Difusión.

IV: Intravenoso.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

MHz: Megahertzios.

ms: milisegundos.

NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial.

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.

PAES: Parodi anti-embolic system.

PET: Positron emission tomography.

RF: Radiofrecuencia.

RM: Resonancia Magnética.

RMP: Resonancia Magnética de Perfusión.

SAPPHIRE: Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy.

SF: Suero fisiológico.

SNC: Sistema nervioso central.

SPACE: Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients.

SPECT: Single photon emission computed tomography.

T: Tesla.

TA: Tensión arterial.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TE: Tiempo de eco.

TC: Tomografía computerizada.

TCA: Tiempo de coagulación activado.

TPTA: Tiempo parcial de tromboplastina activada.

TR: Tiempo de repetición.

TSA: Troncos supraaórticos.

UPVC: Unidad de patología vascular cerebral.

λ : lambda= 0,001 ml.

μ : micra.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Ictus isquémico y estenosis carotídea.

El ictus isquémico se define como un síndrome caracterizado por un rápido desarrollo de un disturbio clínico (focal o global) de la función cerebral, cuyos síntomas duran 24 horas o más, o llevan a la muerte sin otra causa aparente que el origen vascular.

El término latino *ictus-us*, traducido como "golpe", hace referencia al carácter súbito del proceso. Engloba tanto a los eventos isquémicos como hemorrágicos, siendo los primeros los más frecuentes (constituyen un 85% de los ictus totales) y los que centrarán el interés en esta tesis. Las características fisiológicas únicas que presenta el tejido cerebral, entre las que destacan la alta demanda de oxígeno y glucosa para su normal funcionamiento, lo hacen especialmente sensible a los estados de hipoperfusión e isquemia, de forma que la no restauración inmediata del flujo sanguíneo conduce a la muerte neuronal y a la aparición de lesiones cerebrales irreversibles.

Se considera que la enfermedad aterotrombótica es responsable de aproximadamente el 60% de los ictus isquémicos, por la emisión de émbolos a partir de trombos formados en úlceras o estenosis hacia el torrente vascular intracerebral. De éstos, se piensa que alrededor del 20% son debidos a arteriosclerosis carotídea, localizada fundamentalmente en la arteria carótida interna (ACI). Esta relación fue mencionada por primera vez por Wepfer en 1658 (1), y clarificada posteriormente por C. Miller Fisher en los años cincuenta (2).

La Angioplastia Transluminal percutánea con colocación de stent intraarterial carotídeo (ASC), disponible desde comienzos de los años 90, se ha instaurado como una alternativa eficaz a la endarterectomía carotídea (EC), considerándose el tratamiento de elección en pacientes con alto riesgo quirúrgico (3). El riesgo de ictus durante la ASC es similar al de la EC, a pesar de haberse observado que la embolización de partículas procedentes de la placa arteriosclerótica durante el procedimiento supera significativamente en número a las emitidas durante la cirugía (4,5). Con la incorporación reciente de sistemas de protección cerebral se consigue retener gran parte del material potencialmente embolizable. La mayoría de estas partículas embolizadas resultan clínicamente silentes. La evolución de las técnicas de imagen, y en concreto de la Resonancia Magnética (RM), mediante la incorporación de secuencias que valoran el movimiento protónico aleatorio de difusión, sensibles especialmente a la isquemia aguda, ha supuesto la herramienta indispensable para la detección de estas lesiones isquémicas silentes posteriores a la ASC.

En esta tesis valoraremos la eficacia y seguridad de los filtros de protección distal durante la ASC en función de los resultados clínicos y los hallazgos en la imagen potenciada en difusión (IPD) tras el procedimiento, con la esperanza de que el estudio de las lesiones isquémicas silentes en estos pacientes redunde en una mejora de las estrategias y técnicas terapéuticas utilizadas.

Como fruto del trabajo desarrollado durante la elaboración de esta tesis, han sido publicados dos artículos en revistas médicas con factor de impacto, de los que se incluyen copias originales (Apartados 5.1 y 5.2).

1.1.1 Epidemiología del ictus isquémico.

La morbilidad de las enfermedades cardiovasculares no es bien conocida en España, en gran parte debido a la ausencia de fuentes de datos exhaustivas y fiables. Se estima que el ictus genera en nuestro país de 120.000 a 130.000 nuevos casos al año, considerándose su prevalencia en población mayor de 65 años en torno a un 7% en hombres y un 6% en mujeres (6).

La patología cerebrovascular aguda constituye la segunda causa de mortalidad en España, y es la primera en la mujer (7). Representa el 11,5% de la mortalidad total, lo que se traduce en una tasa de mortalidad por ictus (fallecidos por ictus por cada 100.000 habitantes) de 87,01.

Asimismo, constituye la primera causa de discapacidad física a largo plazo en el adulto (el 55% de los pacientes que han padecido un ictus quedan discapacitados o fallecen) y la segunda causa de demencia.

Se estima que el consumo de gasto sanitario en España por esta patología es del 3 al 6% del total. El ictus originó 1.268.011 estancias hospitalarias en nuestro país y 189.793 en la Comunidad Andaluza durante 2005.

El aumento significativo de la incidencia de esta patología con la edad, junto al incremento paulatino de la esperanza de vida en nuestro medio convierten al ictus en un serio problema médico a resolver y de importante repercusión socioeconómica.

1.1.2 Aterotrombosis. Nuevos factores de riesgo.

Aproximadamente el 85% de los procesos vasculares cerebrales son isquémicos. De entre los mecanismos causantes de oclusión arterial reconocidos (cardioembólico, aterotrombótico, lacunar, causas poco frecuentes y criptogénico), se considera que la enfermedad aterotrombótica es responsable de aproximadamente el 60% de los ictus. El ictus aterotrombótico se define como la presencia de una estenosis superior al 50% o una oclusión arteriosclerótica en la arteria que irriga el parénquima cerebral afectado, ya sea a nivel intracraneal o de los troncos supraaórticos (TSA) (8). Alrededor del 20% de los eventos isquémicos aterotrombóticos son debidos a arteriosclerosis carotídea. Junto a la capacidad de alterar la hemodinámica cerebral, la importancia de la placa arteriosclerótica en el infarto cerebral radica en su capacidad embolígena, o en la asociación de ambos factores.

En la mayoría de ocasiones, el ictus puede considerarse consecuencia directa de lo que llamamos "complicación" de la placa aterotrombótica. Son principalmente cuatro las posibles complicaciones de la placa: ulceración, hemorragia, calcificación y trombosis. La **ulceración** se produce al fisurarse la capa fibrosa de la placa, modificándose así la superficie de la misma y favoreciendo la formación de émbolos fibrinoplaquetarios y de colesterol (9). La **hemorragia** intraplaca se consideraba que era causa de trombosis, lo que conducía posteriormente a accidentes isquémicos transitorios (AITs). El análisis del material de endarterectomías y los hallazgos ecográficos en enfermos sintomáticos y asintomáticos con estenosis de la ACI desmintieron este hecho, al encontrarse la hemorragia intraplaca como

hallazgo habitual y que excepcionalmente conducía a trombosis (10,11). La **calcificación** es un hecho frecuente en la arteriosclerosis y se produce generalmente en el borde fibroso de la placa, siendo variable en su extensión y distribución. Aunque se incluye como complicación, no parece contribuir a empeorar el pronóstico de la enfermedad. En ecografía se ha observado la menor frecuencia de placas fuertemente calcificadas en pacientes sintomáticos (12).

La ruptura y la hemorragia intraplaca favorecen el contacto de las capas subendoteliales con la sangre, induciéndose así la agregación plaquetaria y la aparición de **trombos murales**. Este trombo desarrolla una estructura organizada, con plaquetas, células rojas y fibrina. En la mayoría de las investigaciones se ha observado un incremento del riesgo de trombosis con el aumento del grado de estenosis. A nivel carotídeo e intracraneal los estudios anatomopatológicos han demostrado que en la mayoría de ocasiones la placa arteriosclerótica complicada se fragmenta, dando lugar a un embolismo arterio-arterial con oclusión vascular distal (13,14).

El estudio actual de los factores de riesgo para la enfermedad vascular arteriosclerótica implica la extrapolación de información derivada de los factores de riesgo tradicionales para la enfermedad arteriosclerótica coronaria, la incorporación de factores de riesgo de nuevo surgimiento y el estudio de nuevos mecanismos, como los factores genéticos (15). La mayor parte de los datos procedentes de grandes poblaciones en relación a factores de riesgo para la enfermedad arteriosclerótica no coronaria derivan de estudios enfocados a la enfermedad cardíaca coronaria, como el Framingham Heart Study (16). Salvo excepciones, la evidencia de estos estudios sugiere que los factores de riesgo para enfermedad

vascular arteriosclerótica no coronaria son similares e independientes del órgano irrigado por un sistema arterial concreto. Así, la edad, historia familiar, hiperlipidemia, hábito tabáquico, hipertensión arterial sistólica y diastólica y diabetes son los principales factores de riesgo para la enfermedad vascular arteriosclerótica cerebral, aórtica, renal, y de extremidades inferiores.

El descubrimiento de la importancia que juega el proceso inflamatorio en la enfermedad vascular aterotrombótica ha acelerado las investigaciones sobre nuevos factores de riesgo (17). Reciente interés se ha despertado en torno a marcadores nuevos como la lipoproteína (a), apolipoproteína (apo) A-1, apoB-100, proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), fibrinógeno y homocisteína, entre otros, para evaluar su valor aditivo a los factores de riesgo tradicionales.

Existe una prometedora evidencia de que la arteriosclerosis está al menos parcialmente determinada genéticamente. El grosor íntima-media de la arteria carótida, comúnmente usado como marcador de la arteriosclerosis en la población, es altamente hereditario. Entre el 64% y el 92% de variación en el grosor de la pared de la arteria carótida común (ACC) se explica por factores familiares. Investigaciones recientes señalan la relación entre el riesgo de padecer ictus y diversas variaciones genéticas, entre las que se incluyen el polimorfismo en un nucleótido de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa o alteraciones en el gen de la fosfodiesterasa 4D (18,19).

El avance en el conocimiento de nuevos factores de riesgo, de su mecanismo de acción y del proceso mediante el cual favorecen el desarrollo de la placa

arteriosclerótica, es en la actualidad crucial para el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas en las que las nuevas técnicas de imagen juegan un papel fundamental en la localización de la placa y cuantificación de la estenosis, así como en su caracterización y la valoración de los cambios evolutivos que en ella se producen.

1.2 Tratamiento endovascular de la estenosis carotídea: Angioplastia y stent carotídeos (ASC).

Los resultados de dos ensayos prospectivos, multicéntricos y randomizados, **NASCET** (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) de 1991 (20) y **ECST** (European Carotid Surgery Trial) de 1998 (21), consolidaron a la EC como el tratamiento estándar y de elección de las estenosis graves (superiores al 70%) y sintomáticas de la ACI, al demostrar, con un nivel de evidencia I y un grado de recomendación A, sus ventajas frente al tratamiento médico en lo referente sobre todo a la disminución de las tasas de morbimortalidad y del riesgo absoluto de ictus ipsilateral a largo plazo (disminución del 17% a los dos años en NASCET y del 21,2% a los cinco años en ECST). En el caso de las estenosis asintomáticas, sólo el estudio **ACAS** (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) demostró beneficio de la cirugía (22).

Circunstancias referentes a los criterios de inclusión de pacientes en estos ensayos, así como de selección de hospitales y cirujanos participantes, limitaron en gran medida los resultados útiles extrapolables a la práctica diaria de la generalidad de los centros (23,24). Se identificaron además factores demográficos y médicos (sexo femenino, AIT hemisférico, enfermedad vascular periférica) o angiográficos (oclusión de carótida contralateral, trombo intraluminal, placa ulcerada) que incrementaban el riesgo de la EC. Todo ello, junto a una tasa de morbilidad asociada al procedimiento del 20,4% (NASCET) (lesión de pares craneales, hematomas cervicales, infarto de miocardio, infección o arritmias), promovió el desarrollo de técnicas endovasculares como la angioplastia (dilatación con balón)

sin o con colocación de stent (ASC). Esta técnica, avalada en sus inicios por pequeños estudios no aleatorizados procedentes de series de pacientes, quedó refrendada con la aparición de los resultados de los dos primeros ensayos aleatorizados completados en la actualidad, que vinieron a demostrar la eficacia de la ASC como alternativa de tratamiento principalmente en pacientes de alto riesgo quirúrgico, con morbilidad periprocedimiento inferior a la EC:

El estudio **CAVATAS** (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) (3), realizado en 504 pacientes, no demostró diferencias en morbimortalidad ni en la eficacia a largo plazo entre la ASC y la EC (la frecuencia combinada de muerte e ictus a los 30 días de la intervención fue del 6,4% en el grupo sometido a angioplastia y del 5,9% en los endarterectomizados). Las tasas de lesión de pares craneales y de hematomas que requirieron cirugía o prolongaron la hospitalización fue superior en la EC (9% vs 0% y 7% vs 1% en EC y angioplastia, respectivamente), aunque el porcentaje de reestenosis fue mayor en la ASC (21% frente al 5%). En el 80% de estos pacientes se realizó angioplastia sin stent y no se emplearon sistemas de protección distal.

El estudio **SAPPHIRE** (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) (25), cuyos resultados a largo plazo (tres años) han sido recientemente publicados (26), compara la EC y la ASC con uso de sistemas de protección distal y prótesis autoexpandibles en 334 pacientes con estenosis sintomática de un 50% o asintomática de un 80% y un factor de alto riesgo para cirugía. A los tres años del inicio del estudio hay datos disponibles del 77,8% de los pacientes (85,6% en el grupo ASC y 70,1% en el de EC). Como mayor evento final secundario se estableció la morbimortalidad a los 30 días tras el procedimiento

(combinación de muerte, ictus e infarto de miocardio) o muerte o ictus ipsilateral entre los días 31 y 1080 (3 años). Este evento se dio en 41 pacientes del grupo de ASC (incidencia acumulada del 24,6%), y en 45 pacientes del grupo de EC (incidencia acumulada del 26,9%). Ocurrieron 15 ictus en cada grupo, 11 de los cuales en la rama de ASC y 9 en la de EC fueron ipsilaterales. Según estos resultados, no se encuentran diferencias significativas en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores entre los dos grupos de tratamiento.

En la actualidad hay en desarrollo varios estudios aleatorizados multicéntricos que comparan ambas técnicas en pacientes sintomáticos, entre los que destacamos el **SPACE** (27,28), **EVA-3S** (29), **CaRESS** (30), **CREST** (31,32) e **ICSS-CAVATAS 2** (33). El estudio SPACE (27,28), centra el análisis de sus resultados más recientes en la valoración de seis variables (edad, sexo, tipo de evento discriminatorio, lado de intervención, grado de estenosis y presencia de estenosis grave u oclusión contralateral) como potenciales factores de riesgo para el desarrollo del evento final primario (muerte o ictus ipsilateral, isquémico o hemorrágico, con síntomas de duración superior a las 24 horas entre la randomización y 30 días posteriores al tratamiento) en 1196 pacientes tratados aleatoriamente mediante ACS o EC. La edad superior a 68 años fue la única variable que se correlacionó significativamente con una peor evolución de los pacientes en la rama de la ACS pero no en la EC (riesgo de muerte o ictus ipsilateral del 2,7% en pacientes de 68 años o menos sometidos a ASC frente a un 10,8% en pacientes de más de 68 años con el mismo tratamiento).

El EVA-3S (29) (en el que se utilizaron cinco tipos diferentes de stent y siete sistemas de protección distal) encontró que la ASC con protección tenía un cociente

ictus/muerte de 9,6% comparado con sólo el 3,9% en la EC. Estos datos han de ser considerados con cautela, al incluir este estudio una serie de limitaciones que hacen poco reproducibles sus resultados en la generalidad de los centros de trabajo: reclutamiento bajo de pacientes (0,7/año), variabilidad en el grado de experiencia de los neurorradiólogos intervencionistas con profesionales de escasa experiencia en muchos de los centros participantes, inclusión de pacientes con estenosis igual o superior al 60%, uso de anestesia general en el 6,5% de pacientes sometidos a ASC, y uso de un solo fármaco antiagregante en el 14,6% de estos pacientes.

En el ensayo CaRESS (30), multicéntrico aunque no aleatorizado, se estableció la comparación entre ambos procedimientos en pacientes con estenosis sintomáticas (>50%) y asintomáticas (>75%). En un total de 397 pacientes (32% sintomáticos y 68% asintomáticos), no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de muerte/ictus a los 30 días (3,6% en EC vs 2,1% en ASC) o al año (13,6% EC vs 10% ASC). Tampoco se encontraron diferencias en la incidencia del evento final combinado de muerte, ictus o infarto de miocardio a los 30 días o al año, ni en la de eventos secundarios como porcentaje de reestenosis, estenosis residual, revascularización carotídea o cambio en la calidad de vida.

Un metaanálisis de cinco ensayos clínicos randomizados comparando ASC y EC, no encontró diferencias en la tasa de infartos de miocardio, ictus y muerte a los 30 días entre ambos procedimientos (8,1% frente a 7,8%) (34).

En este apartado de la Introducción haremos referencia, junto a un breve recuerdo del surgimiento y evolución histórica de la terapia endovascular, a las indicaciones y contraindicaciones del procedimiento, así como a aquellos puntos en los que la ASC ha demostrado ventajas sobre la cirugía y aquellos en los que se sitúa en ligera desventaja o con resultado incierto a largo plazo, a la espera de las conclusiones que emitan los estudios multicéntricos aleatorizados que actualmente hay en marcha. Se describirá asimismo el procedimiento de ASC con protección distal tal y como es llevado a cabo habitualmente en nuestro centro para tratamiento de las estenosis de la ACI extracraneal.

1.2.1 Introducción histórica.

Charles Dotter y Melvin Judkins fueron los primeros que en 1964 describieron la recuperación a la casi normalidad hemodinámica de una oclusión arteriosclerótica por métodos no quirúrgicos (35), al observar la recanalización de una arteria iliaca común derecha completamente obstruida en un estudio angiográfico convencional.

En 1968, Staple modificó la técnica, usando un catéter único de 8, 10, y 12 French (F) con afilamiento gradual de su punta (36). Posteriormente Zeitler añadió dos agujeros laterales al catéter para permitir la inyección de contraste (37).

La necesidad de conseguir la máxima dilatación de una lesión estenótica en una arteria iliaca con un catéter tan pequeño como fuera posible dio paso a la aplicación de los catéteres balón. En 1974 Grüntzig y Hopff desarrollan el catéter balón de dilatación de doble luz (38). Este catéter ha sido utilizado para arterias coronarias, renales, mesentéricas, celíacas, aortoilíacas, femorales y la gran mayoría de las arterias periféricas, con un éxito cercano al 90% y una morbimortalidad menor del 5%.

La primera Angioplastia Transluminal Percutánea (ATP) descrita en la ACI fue realizada por Mullan en 1980 (39). Bockenheimer y Mathias en 1983 fueron los primeros en aplicar esta técnica en el tratamiento de lesiones ateromatosas y ulceradas de la ACI en cuatro pacientes con problemas médicos que contraindicaban la EC (40).

El **stent**, o endoprótesis vascular, consiste en un pequeño cilindro de malla metálica que puede variar en calibre y longitud, y que una vez colocado en la luz

vascular sobre el área de estenosis ya distendida, previene de un nuevo cierre (figura 1).

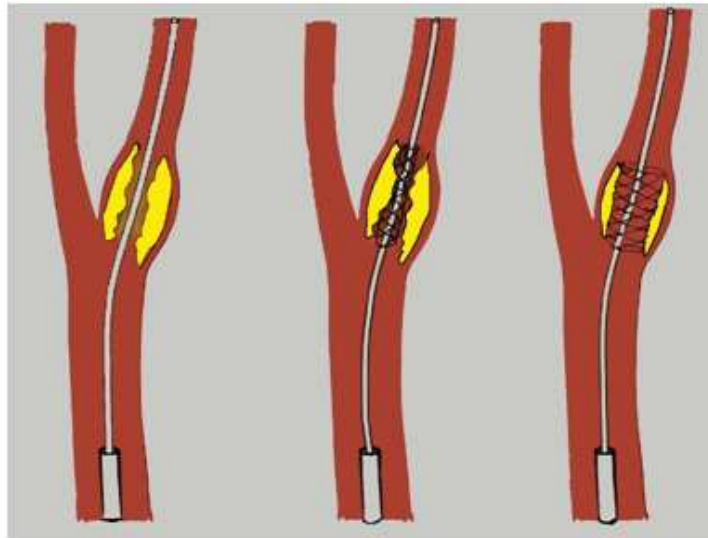


Figura 1: Mecanismo de stenting arterial. Una vez traspasada la estenosis con el catéter guía, y realizada la predilatación con balón si es necesaria, se procede a soltar el stent autoexpandible sobre la zona estenótica. El stent se amolda a la cara interna de la pared del vaso comprimiendo la placa y devolviendo la luz vascular a su calibre normal.

Los primeros grupos de trabajo que comenzaron a utilizar stents basaron su técnica en la premisa de que combinando la angioplastia con la colocación electiva de stent intravascular incrementarían la fiabilidad y seguridad del procedimiento. Aunque el primer stent se colocó en 1989 (41), las primeras series de pacientes fueron informadas en 1995 (42). Hoy en día los stents más comúnmente utilizados son los autoexpandibles, la mayoría de nitinol (de más fácil manejo que los de acero inoxidable), al resultar más compresibles y elásticos que los stents montados sobre balón. Éstos últimos, debido a su rigidez, pueden sufrir deformaciones por compresión externa al ser la ACI una arteria superficial.

1.2.2 Sistemas de protección cerebral.

Los sistemas de protección fueron introducidos en la práctica por el Dr. Jacques Théron (CHU, University Hospital, Caen, France), a inicios de los 90, con el objeto de evitar o disminuir la embolización distal hacia la vascularización cerebral del material desprendido de la placa, de los trombos formados sobre los catéteres o los agregados plaquetarios durante las maniobras de la ATP, causa principal de la mayoría de los eventos isquémicos que tienen lugar durante o tras el procedimiento.

Las técnicas de protección varían según los dispositivos empleados, los cuales pueden ser clasificados en dos grandes grupos: 1. Dispositivos que ocluyen totalmente y de forma momentánea el paso distal de la sangre (sistemas con balones oclusores del flujo) y 2. Sistemas que permiten el flujo hacia el cerebro (filtros).

1. *Sistemas con balones oclusores del flujo.*

Estos sistemas pueden dividirse en dos categorías: a) Balones de oclusión distal y b) Balones de oclusión proximal, entre los que destacan los sistemas de oclusión proximal con aspiración (MOMA), los de oclusión con inversión del flujo por vía transfemoral (PAES o Parodi Anti-Emboli System), o por vía transcervical (sistema de Criado).

a) *Balones de oclusión distal* : Consisten en sistemas con un balón de baja presión en el extremo distal de la guía, el cual al ser inflado interrumpe el flujo de sangre evitando o disminuyendo la embolización hacia el cerebro **(figura 2)**.



Figura 2: Sistema de protección con balón inflado adaptado al extremo distal de la guía.

El material desprendido es aspirado antes del desinflado del balón. La principal limitación de este sistema es que el balón ofrece protección sólo tras atravesar la lesión con la guía; durante este proceso hay un riesgo potencial de embolización sin protección alguna. Asimismo, estos sistemas tienen la desventaja de interrumpir completamente el flujo durante un período variable de tiempo dependiendo de la técnica, lo que no es tolerado por un 5% de los pacientes aproximadamente, además de imposibilitar la realización de arteriografía de control durante esta fase **(figura 3)** (43,44).

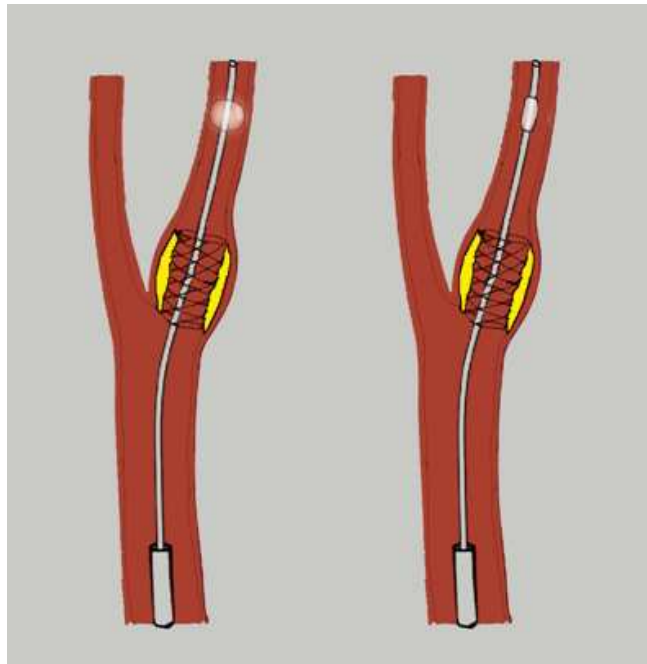


Figura 3: Mecanismo de actuación del balón distal. Al obstruir temporalmente la luz distal de la ACI, impide el paso de partículas embolígenas que posteriormente serán aspiradas a través del catéter-guía.

Henry et al (45), en 268 angioplastias carótideas realizadas mediante este procedimiento, aporta buenos resultados: éxito del sistema en el 99,2% de los casos, adecuada tolerancia a la oclusión en el 95,8%, y un 2,5% de eventos neurológicos/muerte en los primeros 30 días.

b) *Balones de oclusión proximal* : el más comercializado es el de oclusión proximal con sistema de aspirado (MOMA). Con este sistema se provoca un bloqueo anterogrado en la ACC y del flujo retrógrado de la arteria carótida externa (ACE), junto a una aspiración posterior a través de jeringa. En un estudio multicéntrico llevado a cabo en 14 centros (46) con 157 pacientes, se obtuvo éxito en la técnica y posicionamiento correcto en el 100% de los casos y una tasa de muerte/ictus a los 30 días del 5,7%. En el 7,6% de los pacientes se dio una intolerancia transitoria a la oclusión carotídea.

Los sistemas con balón de oclusión proximal e inversión del flujo (tanto transfemoral como cervical), aprovechan como principal ventaja la creación de un flujo invertido a través de la ACI, lo que permite la protección cerebral frente a émbolos durante el procedimiento. Como maniobras adicionales requieren de la oclusión mediante balón de la ACE y la creación de un shunt arteriovenoso entre la ACC y la vena femoral (en el sistema PAES), o entre la ACC y la vena yugular interna (sistema de Criado, en el que además no suele ser necesaria la oclusión de la ACE). En general son sistemas con buenos resultados técnicos en los que la intolerancia a la oclusión carotídea oscila entre el 4% (sistema de Criado) y el 8% (sistema Parodi) y con tasas del 4% de AITs. El sistema PAES ha mostrado tasas perioperatorias de muerte/ictus del 3% (47,48).

2. *Sistemas de Protección que permiten mantener el flujo (Filtros).*

Todos ellos son sistemas de colocación distal. Están compuestos por un alambre guía de nitinol ó poliuretano que contiene en su extremo una membrana porosa en forma de cesta (cuya longitud oscila de 11,1 a 22 mm y volumen de 0,07 a 0,17 cc) **(figura 4A)** con tamaño de poro que oscila entre las 70-160 micras (μ) **(figura 4B)**, que se encuentra plegada dentro de una vaina de captura de escaso grosor (2,1-3,7 F), para poder cruzar la lesión. La guía, de 6 a 8 F de grosor, tiene un extremo flexible.

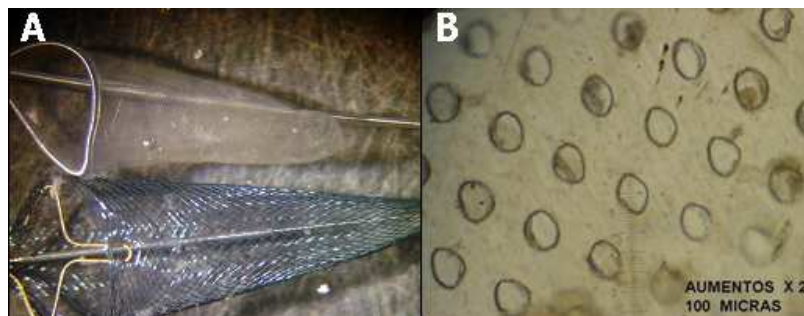


Figura 4: **A.** Distintos modelos de filtros distales, con su morfología típica en "cesta cazamariposas". **B.** Imagen aumentada (x 20) de la malla que conforma el filtro, mostrando el sistema de poros circulares de 100 micras de diámetro cada uno.

Al desplegar el dispositivo (retirando la vaina) toma la forma de un paraguas o cesta cazamariposas que permite atrapar las partículas **(figura 5)**. Al finalizar es posible plegarlo nuevamente (colocando la vaina) y retirarlo, extrayendo el material capturado. Esto requiere una luz vascular residual de aproximadamente 2 mm que permita el paso. Si el diámetro de la luz es menor se necesita la realización de una predilatación de la estenosis con balón pequeño, con el riesgo que esto conlleva de

liberación de émbolos en ausencia de protección o de otras complicaciones, como la disección intimal de la pared del vaso.

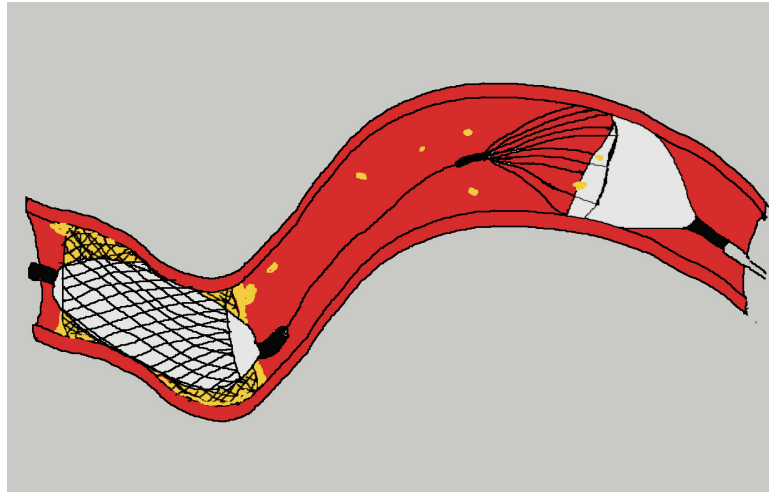


Figura 5: Durante el procedimiento de ASC, el filtro actúa como una cesta apuesta a la pared del vaso, recogiendo los microémbolos que quedarán retenidos en su interior al cerrarlo.

Dentro de las limitaciones de los filtros están el mayor perfil (del inglés "profile") o grosor del sistema que dificulta el cruce de obstrucciones críticas, la imposibilidad de aspirar material que pueda quedar adherido a la pared del vaso con el consiguiente riesgo de embolización y el diferente grado de aposición a la pared vascular entre distintos modelos. La principal ventaja de estos dispositivos es que al mantener el flujo aumentan la tolerancia al procedimiento.

No existe aún evidencia científica firme sobre cuál de los dos sistemas de protección distal, balón o filtro, es superior. El filtro, aunque adolece de una menor fiabilidad en la detención de émbolos y de presentar los riesgos de obstrucción y de atrapamiento en el stent durante su retirada, presenta como mayor ventaja la preservación del flujo anterógrado y la capacidad de poder valorar la situación del proceso en cada momento al permitir el paso de contraste. El balón conlleva las complicaciones clínicas potenciales derivadas de la oclusión momentánea del flujo sanguíneo en pacientes con peor tolerancia, lo que además imposibilita el control arteriográfico durante el procedimiento. Ambos sistemas (en el caso de balones distales y filtros) mantienen el riesgo de embolización durante su paso a través de la estenosis y en las manipulaciones previas al mismo. Son aún necesarios amplios estudios aleatorizados que ayuden a concretar de forma más precisa las guías de actuación clínica.

1.2.3. Indicaciones y contraindicaciones de la ASC.

Una de las principales dificultades a la que se enfrenta la ASC es el establecimiento de un consenso sobre sus indicaciones. La EC quedó validada como tratamiento de elección después que los estudios NASCET, ECST y ACAS surgieran en los años 90. Muchos ensayos sobre ASC realizados en los últimos años han aceptado los criterios de exclusión de estos estudios como base para la inclusión de pacientes en sus trabajos (49-51). Lo cierto es que las indicaciones del tratamiento endovascular deberían resultar del consenso del equipo multidisciplinar implicado, que incluye a neurólogos, cirujanos vasculares y/o neurocirujanos, anestesistas o especialistas de medicina intensiva y neurorradiólogos intervencionistas, todos conocedores de los riesgos que entrañan las diversas técnicas disponibles. De forma general, la ASC estaría indicada a los pacientes que se beneficiarían de una EC pero en los que la cirugía no se considera adecuada, generalmente por alto riesgo quirúrgico o anestésico. En 1998 la American Heart Association (AHA) definió las condiciones anatómicas y clínicas consideradas de alto riesgo y relacionadas con un incremento de complicaciones tras la EC (52) (**tabla 1**):

Tabla 1. Condiciones de alto riesgo quirúrgico para el tratamiento de la estenosis ateromatosa de la ACI.

Criterios de alto riesgo anatómico

1. Estenosis sintomáticas no ateromatosas superiores al 70% secundarias a:

Radioterapia

Reestenosis postendarterectomía

Displasia fibromuscular

Disección arterial

Enfermedad de Takayasu

2. Estenosis sintomáticas superiores al 70% de ACI cervical distal.

3. Estenosis sintomáticas superiores al 70% de ACI con disección quirúrgica del cuello.

4. Estenosis sintomáticas superiores al 70% con parálisis del nervio laríngeo contralateral.

5. Enfermedad multivaso, con estenosis en origen de troncos supraaórticos (TSA) o estenosis distal en tándem de superior gravedad.

6. Estenosis sintomáticas superiores al 70% con oclusión de carótida contralateral.

Criterios de alto riesgo clínico

1. Edad superior a 80 años.

2. Insuficiencia cardíaca congestiva clase III/IV* y/o fracción de eyección de ventrículo izquierdo < 30%.

3. Necesidad de cirugía cardíaca en 6 semanas. Pendiente de recanalización coronaria.

4. Infarto agudo de miocardio reciente (>24 horas y <30 días).

5. *Angina inestable: clase III/IV.*

6. *Enfermedad pulmonar obstructiva grave (FEV⁺ <1) ó <30%.*

7. *Insuficiencia renal.*

** según clasificación funcional de la NYHA; ⁺ FEV: Volumen espiratorio forzado*

Recientemente, un consenso de expertos de la AHA y la American Stroke Association (ASA) emitió un documento que intenta clarificar las indicaciones de la ASC (**tabla 2**) (53):

Tabla 2. Recomendaciones de la AHA/ASA para la revascularización en pacientes sintomáticos.**Clase I, nivel de evidencia A**

AIT reciente o infarto isquémico en los últimos 6 meses y estenosis ipsilateral grave (70-99%): Se recomienda EC si el cirujano tiene morbilidad perioperatoria <6%.

AIT reciente o infarto isquémico en los últimos 6 meses y estenosis ipsilateral moderada (50-69%): Se recomienda EC si el paciente presenta criterios favorables (joven, sexo masculino, síntomas de presentación de menor gravedad).

Clase IIa, nivel de evidencia B

Está indicada EC, se recomienda la cirugía en las dos siguientes semanas.

ASC se considera razonable si se realiza por un especialista con morbilidad periprocedimiento y mortalidad del 4 al 6%, similares a las observadas en los ensayos sobre EC y ASC.

Clase IIb, nivel de evidencia B

La ASC no es inferior a la EC y debe considerarse si la estenosis es grave y sintomática (>70%) y presenta dificultades a la cirugía o comorbilidad médica que aumenta el riesgo quirúrgico o contraindicaciones, como estenosis inducida por radiación tras EC.

Clase III, nivel A de evidencia

Cuando la estenosis es <50% la EC no está indicada.

Existen matices en cada paciente que pueden contraindicar la terapia endovascular a pesar de que reúna los criterios de inclusión antes descritos. Estas contraindicaciones absolutas y relativas pueden agruparse en neurológicas, médicas y anatómicas (**tabla 3**), y están sujetas a modificaciones atendiendo a las consideraciones particulares de cada grupo de trabajo, basadas fundamentalmente en su nivel de experiencia:

Tabla 3. Contraindicaciones del Tratamiento Endovascular de la estenosis ateromatosa de la ACI.

Contraindicaciones clínicas

1. *Contraindicación a aspirina o tienopiridinas.*
2. *Esperanza de vida < 5 años *.*
3. *Patología renal que imposibilite administración de contraste I.V.*

Contraindicaciones anatómicas

4. *Lesión muy calcificada, sobre todo si es concéntrica.*
5. *Aneurisma intracraneal o malformación arteriovenosa que requieran tratamiento *.*
6. *Marcada tortuosidad de la ACC o la ACI.*
7. *Oclusión total u oclusión subtotal larga ("signo de la cuerda") *.*
8. *Trombo visible en la lesión.*
9. *Ausencia de vía de acceso endovascular segura.*

Contraindicaciones neurológicas

10. *Déficit funcional mayor.*
11. *Ictus mayor en las últimas 4 semanas.*

12. Deterioro cognitivo significativo.

** Éstas son contraindicaciones relativas, que aunque aceptadas de forma general no son tenidas en cuenta de forma particular en nuestro grupo de trabajo, con larga experiencia en el tratamiento de malformaciones vasculares cerebrales y de estenosis suboclusivas de la ACI (54.55).*

Podemos considerar como ventajas teóricas del tratamiento endovascular frente a la cirugía:

1. Ausencia de incisión cervical.
2. Ausencia de lesiones de pares craneales.
3. Mejor acceso a lesiones cervicales altas.
4. Posibilidad de tratar lesiones en tándem y la enfermedad multivaso asociada a lesiones ostiales de ACC.
5. No necesidad de anestesia general, con mejor control clínico de posibles complicaciones.
6. Menor tiempo de isquemia cerebral durante el procedimiento.
7. Menor tiempo de convalecencia (alta en 24-48 horas).

1.2.4 Complicaciones asociadas a la ASC.

El tratamiento endovascular no carece de riesgos y potenciales complicaciones. La implantación de una endoprótesis en la carótida extracraneal no difiere en gran medida de procedimientos similares en otras áreas anatómicas, pero las características peculiares del sistema nervioso ante agresiones eventuales puede convertir un procedimiento en principio de mínimo riesgo en un mecanismo fatal en manos inexpertas. Es por ello que los resultados de cada tratamiento, incluida la ASC, se ven condicionados en gran medida por la experiencia individual de los especialistas que lo deciden y practican. La mayoría de las complicaciones asociadas a la ASC pueden clasificarse en cuatro grandes grupos: isquémicas, hemodinámicas, síndrome de hiperperfusión y complicaciones tardías (reestenosis). En un quinto grupo incluimos otras de menor frecuencia pero con gran repercusión clínica, como el vasoespasmo:

1) **Isquémicas**: asociadas a **embolización distal al Sistema Nervioso Central (SNC)**, y con mucha menos frecuencia a trombosis vascular. Son las más comunes y de las potencialmente más graves, e incluyen dentro del espectro clínico al **AIT** y al **Ictus**.

Todo procedimiento endovascular, sea diagnóstico o terapéutico, está sometido al riesgo de emisión de partículas procedentes de la placa arteriosclerótica, agregados plaquetarios, trombo, etc., cuyo número es mayor cuanto mayor es el grado de estenosis y la ecolucencia de la placa (56-60).

A pesar de este riesgo establecido, la significación clínica global de este material embolizado es dudosa, y aunque se ha considerado responsable de complicaciones transitorias y otras más graves descritas en algunos casos, cada vez parece más evidente que la mayoría de las ocasiones cursa clínicamente silente (61).

El uso del Doppler transcraneal (DTC) ha permitido demostrar el fenómeno de la embolización en forma de señales de alta frecuencia tanto durante procedimientos endovasculares como durante la cirugía (62-64). Con su empleo se ha podido constatar que es significativamente superior la tasa de microémbolos emitidos durante la ASC que durante la EC (64). Análisis histológicos del material embolizado también demuestran que, aunque la embolización se da en todas las fases de la angioplastia, su número es mayor durante el paso de la guía a través de la estenosis y en la colocación del catéter-balón (61). Hay autores que señalan que la aparición de ictus es más frecuente por microembolismo múltiple (émbolos de < 60 μ de diámetro) que por macroémbolo aislado .

2) **Hemodinámicas:** por compresión del balón en el seno carotídeo, pueden producirse episodios de bradicardia, hipotensión y asistolia, formando parte de un mismo cuadro que es el ***Síndrome del seno carotídeo***. Se trata de una actividad autonómica refleja y aberrante, causada por una hipersensibilidad de los barorreceptores del seno carotídeo producida por la presión de tumores, cicatrices, aneurismas, o del mismo balón de angioplastia.

3) El **Síndrome de hiperperfusión** es una complicación rara y grave de los tratamientos de recanalización arterial que se cree es debido a un fallo de los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y al aumento del mismo después de la corrección de una estenosis vascular. Aunque inicialmente descrito en relación a la EC, son cada vez más las series informadas que lo asocian también a la ASC (65-67). La restauración de una presión de perfusión normal en una red vascular cerebral con reactividad exhausta y vasodilatación máxima puede dañar el endotelio vascular. En la mayoría de los pacientes esto no tiene repercusión clínica, pero hasta en un 15% de los casos pueden desarrollarse crisis convulsiva, cefalea ipsilateral y en una pequeña proporción accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos, por edema, rotura de la pared capilar, hemorragia pericapilar y hemorragia macroscópica con alta tasa de mortalidad (>50% en series de EC) (68). El único tratamiento posible es un control exhaustivo de la tensión arterial.

4) **Complicaciones tardías:** La más importante de ellas es la aparición de **Reestenosis** sobre el área tratada, debido a hiperplasia miointimal. Se considera una respuesta cicatricial del segmento vascular asociado a la intervención que pasa por diversas fases, y en la que participan diferentes factores (plaquetas, células endoteliales, macrófagos, células musculares lisas, factores de crecimiento y trombogénicos). La hiperplasia miointimal es con frecuencia asintomática (57%), en comparación a la ateromatosa (43%) (69). Las manifestaciones neurológicas, cuando existen, están relacionadas con descompensación hemodinámica más que con patología embólica.

5) **Otras complicaciones:** La **carotidinia** es una complicación menor que aunque fuera del síndrome del seno carotídeo, se atribuye al estímulo del plexo carotídeo por sobredistensión de las fibras elásticas de los vasos, lo que estimula los receptores sensitivos del dolor en la pared, provocando un dolor agudo y transitorio de la región cervical que se irradia a la cintura escapulohumeral.

El **vasoespasm** es un fenómeno generalmente inducido por la manipulación de la guía o el filtro al intentar superar la estenosis. Muchos estudios demuestran que a mayor experiencia del operador (neurorradiólogo intervencionista), mayor es la tasa de éxitos y menor el de complicaciones (70,71).

El inflado del balón puede en ocasiones provocar rotura de la íntima de la pared vascular y ser responsable de **disecciones locales**. Ésta complicación debe diferenciarse de las **irregularidades de la íntima** que pueden observarse después de la angioplastia como expresión de la lógica abrasión que sufre la íntima después del inflado del balón. Pueden observarse en las angiografías de control, y quizá deberían considerarse como un resultado que se puede anticipar más que como una complicación.

La **perforación vascular** con la guía durante la ASC puede constituir, según las circunstancias, una situación de alarma. La experiencia del intervencionista en el manejo de guías de 0,14 F y catéteres, y el uso de una técnica escrupulosa son la mejor garantía para su prevención.

La **rotura del balón de angioplastia** no debe suponer un riesgo si se usan las presiones de llenado del balón indicadas por el fabricante. En casos de problemas de fabricación, la rotura del balón y el posible desprendimiento de fragmentos supondría la necesidad de retirar el cuerpo extraño por métodos vasculares

intervencionistas. Afortunadamente, al tener tendencia el balón a romperse longitudinalmente, no suelen suponer problema para la retirada del catéter.

La **terapia anticoagulante** (agentes antiplaquetarios y heparina) durante el procedimiento puede ocasionar complicaciones como hematomas en el punto de punción (generalmente la ingle), pseudoaneurismas, sangrados en el SNC o intraabdominales, etc. Los hematomas en el punto de punción aparecen como la complicación más frecuente en algunas series de angioplastia periférica (6%). El rango de frecuencia en estas series oscila del 2 al 8% (72,73), lo que es considerablemente superior al porcentaje en la arteriografía diagnóstica (1%). Se produce con más frecuencia en pacientes con hipertensión arterial (HTA), y puede evolucionar a la formación de un pseudoaneurisma con comunicación con la luz arterial. Para evitar su formación se debe presionar firmemente sobre el sitio de punción durante unos minutos después de la retirada del catéter y tener un control exhaustivo del punto de punción al menos durante las primeras 24 horas posteriores al procedimiento.

1.2.5 Procedimiento de ASC de la ACI con uso de filtro de protección distal.

Los grupos de trabajo dedicados a la ASC con suficiente grado de experiencia, como el nuestro, son de la opinión que no resultan incompatibles el disminuir lo máximo posible la embolización distal al SNC y alcanzar un resultado angiográfico completamente normal tras el procedimiento. La finalidad principal, por tanto, durante la ASC es atravesar la estenosis con el mayor cuidado, colocar adecuadamente el sistema distal de protección y llevar a cabo la dilatación sin complicaciones.

El procedimiento, tal y como es llevado a cabo en la Unidad de Neurorradiología Intervencionista de nuestro Hospital, consiste en diversas fases en las que las decisiones consensuadas y la labor integrada de los componentes del equipo multidisciplinar para el tratamiento de la estenosis carotídea (conformado por neurólogos y neurorradiólogos intervencionistas) resultan básicas, junto a la experiencia, para el logro de resultados positivos:

PROTOCOLO DE ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA.

A. Preparación del enfermo al ingreso:

1. Ingreso 24 horas antes de la intervención y monitorización neurológica **(anexos I y II).**

2. Anticoagulación con Heparina sódica intravenosa (IV) en perfusión para alcanzar un Tiempo parcial de Tromboplastina Activada (TPTA) doble del control normal. Si el paciente estaba ya en tratamiento con anticoagulantes orales (Sintrom®) pasará a Heparina IV.

3. Se mantiene doble antiagregación con Clopidogrel 75 mg en desayuno, y AAS 125 mg después de la cena, al menos durante los tres días previos a la ASC. Si el paciente no estaba previamente antiagregado, se administra dosis de carga de 300 mg (4 comprimidos) de Clopidogrel y 500 mg de AAS.

4. Se realiza estudio completo de RM cerebral incluyendo secuencias de Difusión (IPD) y de Perfusión el día anterior a la ASC.

5. Siempre debe explicarse al paciente de forma detallada la técnica, las ventajas y posibles inconvenientes, tanto de la arteriografía diagnóstica previa como del procedimiento de ASC, y solicitarle un consentimiento informado, aprobado previamente por el Comité de Investigación y Ética del Hospital **(anexo III).**

B. En la Sala de Neurorradiología Intervencionista:

1. El paciente debe llevar siempre una vía antebraquial izquierda con suero fisiológico (SF).
2. Se suprime la heparina IV.
3. Se administra Dexametasona (Fortecortin®) 12 mg IV, excepto en pacientes diabéticos.
4. Se administra Cloracepato dipotásico (Tranxilium®) 25 mg oral.

C. Durante la ASC:

1. Se monitoriza la tensión arterial (TA), la frecuencia cardíaca (Fc), registros ECG y EEG, y oximetría. Si hay HTA (tensión arterial sistólica -TAS- > 180 mmHg ó tensión arterial diastólica -TAD- > 105 mmHg) se administra Labetalol cada 10 min (máximo 120 mg).
2. Se realiza estudio angiográfico de TSA y de ambas carótidas y vertebrales, extra e intracraneales, para valoración adecuada del grado de estenosis, compensaciones por el polígono de Willis (arterias comunicantes anterior y posterior), arteria oftálmica y estado de la circulación intracraneal. Si se precisa, se realizará una angiografía rotacional tridimensional (3D) de la bifurcación carotídea a tratar, con programa específico para detección de calcio (Calciview), y se determinará a través de ella la longitud y el grado de estenosis. El grado de estenosis de la lesión se determina sobre la imagen arteriográfica estableciendo la relación entre el diámetro de la luz estenótica y el de la ACI normal distal a la lesión,

según se indica en la metodología del protocolo del NASCET (74) (**figura 6**), así como las características angiográficas de la placa (tamaño, distancia a la bifurcación carotídea, presencia de calcio o ulceración).

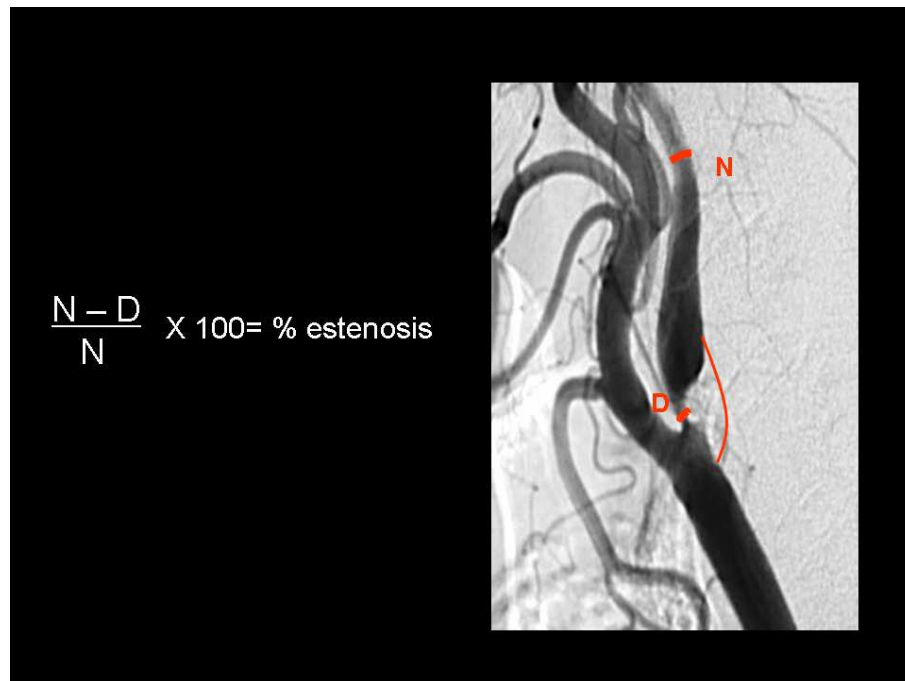


Figura 6: Método NASCET para el cálculo del grado de estenosis. N= Diámetro de la ACI normal distal al área de estenosis; D= Diámetro en la zona de estenosis. La línea continua roja indica el límite teórico de la ACI a nivel del bulbo en ausencia de estenosis.

3. Se administra heparina sódica IV en dosis adecuada de acuerdo al Tiempo de Coagulación Activada (TCA). Se monitoriza el TCA para determinar la cantidad de heparina sódica IV a utilizar durante el procedimiento, debiéndose mantener entre 250-300 sgs.

4. Todos los procedimientos son realizados por neurorradiólogos intervencionistas experimentados por punción femoral tras anestesia local, colocando un introductor largo de 6F de 90 cm en ACC, conectado a un SF de 500 cc a presión con 500 unidades de heparina.

5. Uso de sistema monorraíl.

6. Uso de sistema de protección. En nuestro centro se utiliza filtro distal. En general se tratan de filtros de poliuretano de unos 190 cm de largo con un perfil de entre 2,9 y 3,7 F, que constan de una punta flexible radioopaca de unos 3 cm y una malla en forma de cesta autoexpandible con tamaño variable de poro entre 100 y 150 μ . El filtro, colocado distalmente a la estenosis, provee protección frente a la embolización en vasos de diámetro entre 3,5-5,5 mm al capturar los microfragmentos liberados durante la intervención, al tiempo que mantiene la perfusión cerebral. Conformando la entrada a la cesta existe un lazo de nitinol radioopaco que permite una aposición prácticamente completa, de 360°, a la pared del vaso, lo que a su vez reduce el paso de partículas entre el lazo y la pared vascular. Los sistemas de protección van unidos a una microguía (habitualmente de 0,014" con punta flexible cubierta de silicona), sobre la cual pueden utilizarse varias medidas de catéteres balón de intercambio rápido (**figuras 4 y 5**).

7. Predilatación de la estenosis con un catéter balón de bajo perfil de un diámetro inferior al nominal de la ACI si se considera necesario (razón diámetro del balón/diámetro ACI= 0,5 - 0,6), aproximadamente de 3 x 20 mm (Boston Scientific Target, Fremont, CA), situando las dos marcas radioopacas del catéter por encima y por debajo de la estenosis, realizándose predilatación mediante inflado del balón con una jeringa de presión con mezcla de suero y medio de contraste y siguiendo las recomendaciones de presión y número de dilataciones de la casa comercial. Durante el proceso se realiza control angiográfico para valorar resultado y posibles complicaciones.

8. Colocación de endoprótesis metálica autoexpandible (elección según morfología del vaso). Normalmente son utilizados stents de nitinol o acero inoxidable autoexpandibles para el tratamiento de la ACC o ACI cervical, debido a su mayor comodidad y resistencia a los movimientos e impactos sobre el cuello. Últimamente se prefieren los stents de nitinol conificados, ya que el diámetro de la ACI es menor que el de la ACC, y de esta forma se adapta adecuadamente a la pared de las dos arterias (**figura 7**).

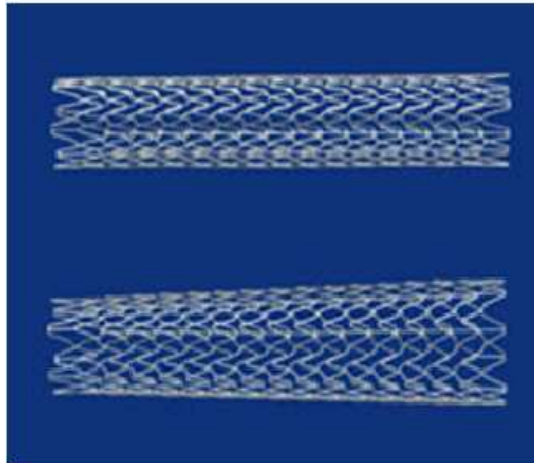


Figura 7: En la parte superior de la imagen se muestra el stent clásico de diámetro homogéneo en toda su longitud en forma de malla cilíndrica. En la parte inferior, el stent conificado presenta un diámetro inferior en su extremo distal y mayor en el proximal, lo que permite una mejor adaptación a las paredes de la ACI y la ACC respectivamente.

9. Dilatación de la endoprótesis cuando sea necesario, con catéter balón de un diámetro igual o ligeramente superior al diámetro estimado de la ACI distal sana (cociente diámetro balón/diámetro ACI= 0,6-0,8). Es importante intentar minimizar en lo posible el número de dilataciones para evitar complicaciones y alteraciones hemodinámicas por manipulación sobre el bulbo carotídeo.

10. Si ocurre asistolia durante la predilatación o la dilatación de la endoprótesis, se procederá a desinflar el balón y se infundirá un bolo de atropina IV, generalmente de 1 mg o menor. En caso de hipotensión arterial se administrará SF IV rápido y expansores plasmáticos (Hemocé®) o perfusión de dopamina en caso necesario.

11. Retirada del filtro y conservación del mismo en un frasco con formaldehído para estudio histológico del material recogido durante el procedimiento.

12. Comprobación angiográfica extra e intracraneal. Se considera aceptable una estenosis residual de 30-40% ya que los stents autoexpandibles de nitinol pueden continuar expandiéndose con el tiempo (**figura 8**).

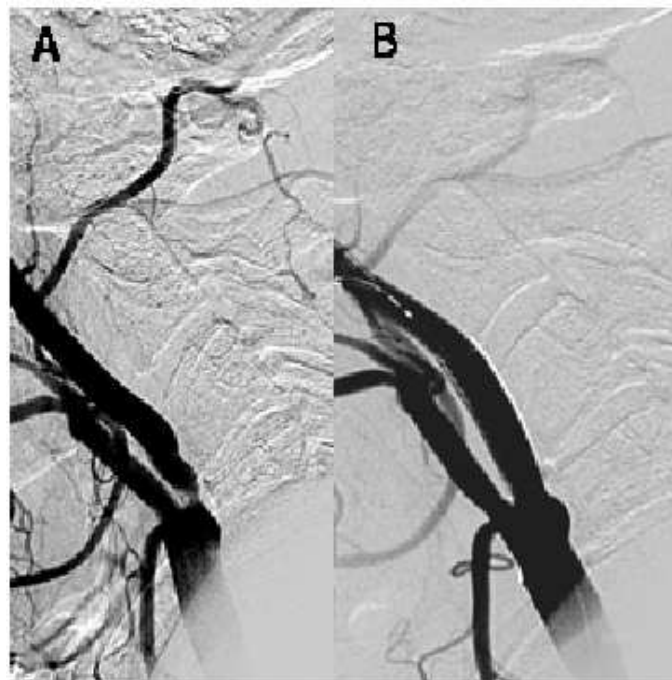


Figura 8: **A.** Arteriografía con sustracción digital previa a la ASC de bifurcación carotídea izquierda en proyección lateral. Se muestra una estenosis concéntrica de aproximadamente el 90% del origen de la ACI. **B.** Tras angioplastia con balón y colocación de stent, la arteriografía de control muestra la recuperación del calibre normal de la ACII.

13. Inmediatamente después de realizada la ASC y antes de retirar el introductor femoral, el neurólogo realizará una exploración del paciente en la sala.

D. Tras la ASC:

1. El paciente vuelve a la Unidad de Ictus.
2. Permanece en reposo absoluto hasta la mañana siguiente.
3. Se deja una compresión sobre el punto de punción femoral vigilando la posible aparición de hematoma y, si aparece, se evalúa su evolución.
4. Comprobación de pulsos pedios.
5. Se programa el monitor de TA cada hora durante las primeras 6 horas y, si el paciente se encuentra hipotenso ($TA < 110$) o hipertenso ($TAS > 180$) se continúa la monitorización las primeras 24 horas.
6. Se toma la Fc cada 4 horas para controlar la aparición de bradicardia.
7. La infusión de heparina se reintroduce 3-4 horas tras la finalización del procedimiento en función del TCA final, manteniéndose durante 24 horas en todos los pacientes.
8. Si persiste hipotensión arterial:
 - Si el paciente está asintomático se infunde SF a razón de 2000-2500 cc al día (salvo si el paciente padece insuficiencia cardiaca).
 - Si la hipotensión es sintomática se considera preferible pasar Hemocé® (1 o 2 sueros de 500 cc) a chorro. Si el paciente no se estabiliza con Hemocé® se administra dopamina en perfusión a dosis

media (4-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Si el paciente padece insuficiencia cardiaca se comienza directamente con la infusión de dopamina.

9. Si persiste bradicardia:

- Si la bradicardia cursa asintomática se recomienda únicamente vigilancia estrecha (monitorizar Fc/2 horas).
- Si la bradicardia es sintomática se usa atropina 0,6-1 mg i.v. directa.

E. Al alta del paciente:

Los pacientes son dados de alta a las 24 horas del procedimiento, con tratamiento de AAS (125 mg/día) o trifusal (600 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día). Tras un mes sólo se mantiene el AAS de forma indefinida.

1.3 Resonancia Magnética potenciada en Difusión en el diagnóstico de la Isquemia cerebral aguda.

La imagen de Resonancia Magnética potenciada en Difusión (IPD) aporta información única sobre la viabilidad del parénquima encefálico, basándose en el movimiento molecular aleatorio del agua y su alteración ante procesos patológicos. Aunque fue introducida en la práctica clínica hacia la mitad de los años 90, los altos requerimientos técnicos para su obtención (fundamentalmente gradientes de alto rendimiento) han determinado que la extensión de su uso haya sido reciente. La aplicación principal de la IPD es la imagen cerebral, debido sobre todo a su especial sensibilidad al daño isquémico. El desarrollo y mejora de las secuencias, en general de muy corta duración y resistentes por tanto a artefactos de movimiento, han favorecido su aplicación al estudio y diferenciación de muchas otras entidades fuera del ámbito del ictus.

1.3.1 Breve introducción a la Resonancia Magnética.

Los constituyentes básicos del núcleo atómico son el protón y el neutrón, excepto en el caso del núcleo de Hidrógeno, cuyo único componente es el protón, de carga eléctrica positiva (H^+). Estos protones no se encuentran estáticos en la naturaleza, sino sometidos a un doble movimiento: uno de rotación sobre su eje, o movimiento *spin*, y otro de traslación en torno al eje gravitacional terrestre, a semejanza de una peonza, llamado movimiento *de precesión* (75). Como toda carga eléctrica en movimiento, el protón genera un pequeño campo magnético, que lo convierte en un pequeño dipolo, con sus polos norte y sur. La fuerza y dirección de ese campo magnético se representan por un vector que llamamos Momento Magnético (76).

En ausencia de un campo magnético externo los momentos magnéticos de los protones se distribuyen aleatoriamente. Sin embargo, si sometemos a ese conjunto de protones a un campo magnético estático (que por consenso es llamado B_0) todos tenderán a establecer un equilibrio con él en base a las propiedades electromagnéticas que los dirigen, alineándose paralelamente sus pequeños momentos magnéticos con el vector del campo magnético principal. De acuerdo con la mecánica cuántica, el protón sólo puede adquirir dos estados energéticos: en la misma dirección y sentido que el vector del campo magnético estático (*spines paralelos*), o en sentido contrario (*spines antiparalelos*).

El número de protones en orientación paralela es siempre ligeramente superior a los antiparalelos. Este discreto exceso de protones paralelos (que en el conjunto

de nuestro organismo supone una cantidad muy importante) determinará una magnetización neta y detectable en esa área anatómica.

Retomando el concepto de precesión, hemos de mencionar que la frecuencia de dicho movimiento traslacional depende de la intensidad del campo magnético y es específica de cada especie nuclear, denominándose **frecuencia precesional o de Larmor**. Si la expresamos mediante su fórmula:

$$\text{Frecuencia de Larmor} = B_0 \times I$$

B_0 es la intensidad del campo (en Teslas, T) e I es la constante giromagnética, fija y distinta para cada átomo. En el caso del H^+ su valor es de 42,57 MHz/T, por lo que podemos deducir que el conjunto de protones de hidrógeno sometido a un campo magnético de 1 T, tendrá una frecuencia de precesión exacta de 42,57 MHz.

Si en esta situación se coloca un detector de radiofrecuencia (RF) cerca de esta muestra magnetizada sólo se percibe ruido y ninguna señal, ya que todos los núcleos están precesando en discordancia, o lo que es lo mismo *fuera de fase*. Si a la muestra magnetizada se le emite un pulso de ondas de RF con una frecuencia coincidente con la de Larmor de los protones de hidrógeno, ocurrirá un fenómeno interesante: los núcleos comienzan a precesar de forma simultánea y coincidente en el espacio, es decir *en fase*, y emiten una señal coherente, siendo ésta la señal detectada por el receptor de RF, y que sometida a unos cálculos matemáticos complejos (Transformada de Fourier) dará lugar a la imagen que todos conocemos de RM.

Se podría profundizar ampliamente en las bases físicas de la RM y en el extenso conjunto de parámetros (densidad protónica, tiempos de relajación) y factores técnicos (imán, bobina, gradientes...) que dan lugar a las diversas secuencias de imagen. Consideramos que el tema sobrepasa a la cuestión objeto de nuestro estudio, por lo que remitimos a las múltiples publicaciones sobre el mismo, que van desde la explicación más intuitiva y esquemática a las de mayor peso físico y matemático (77-79).

1.3.2 Fundamento físico de la Imagen potenciada en Difusión (IPD).

La Difusión, también llamada movimiento browniano, es el término utilizado para describir el movimiento de las moléculas de agua debido a la energía termal. La IPD es una herramienta en vivo única para el estudio de la estructura de tejidos biológicos, ya que su fuente de contraste es el movimiento microscópico del agua tisular. La IPD indica cuánto se mueven las moléculas de agua. No hay que confundir este término con flujo, donde el movimiento de partículas o moléculas es en masa.

La base física de la Difusión es la **ley de Fick**, que expresa que el ritmo de difusión por unidad de superficie en un medio estacionario y en dirección perpendicular a ésta, es proporcional al gradiente de la concentración de soluto en esa dirección:

$$J = - D \frac{C}{x}$$

Donde D es el coeficiente de difusión, que nos da en mm² el desplazamiento neto, C es la concentración de soluto o masa por unidad de volumen y x la distancia.

El recorrido de una molécula de agua sigue una trayectoria incoherente, a este movimiento se le denomina browniano (**figura 9**).

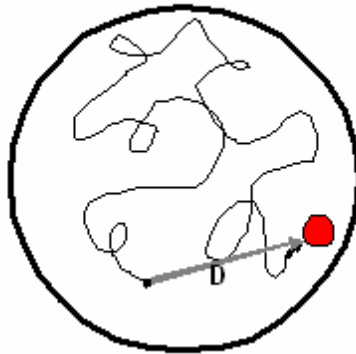


Figura 9: Movimiento browniano. El spin sometido a un gradiente (p.ej. de energía termal) desarrolla un movimiento aleatorio de desplazamiento neto D, cuyo valor depende de la limitación al movimiento que le ofrece el medio en el que se encuentra.

El principio para medir la Difusión se describió en 1965 por Stejskal y Tanner, y consistió en la aplicación de dos pulsos de gradiente simétricos y opuestos en dirección a la secuencia spin eco-eco planar de adquisición de señal. Así se consiguió medir el movimiento de las moléculas en esa dirección. La señal de intensidad de un voxel de tejido se calcula:

$$SI = SI0 \times \exp(-b \times D),$$

donde SI0 es la intensidad de señal en T2 ó con valor de $b=0 \text{ s/mm}^2$ (es decir, sin potenciación en difusión), b es la sensibilidad de difusión aplicada y D el coeficiente de difusión (80).

Se dice que la difusión está restringida cuando las moléculas de agua están inmersas en otra sustancia en lugar de libres. Estructuras como membranas, citoplasmas y otros elementos celulares pueden frenar la difusión de los H^+ en nuestro organismo. El líquido cefalorraquídeo (LCR) ofrece menos restricción y

permite el movimiento de las moléculas en las tres direcciones del espacio por igual (*difusión isotrópica*). En el caso de que la difusión se vea favorecida en una dirección más que en otra es denominada *difusión anisotrópica*. En el parénquima cerebral la difusión aparente no es isotrópica, sobre todo en la sustancia blanca, pudiéndose comprobar su anisotropía comparando imágenes de difusión obtenidas en las tres direcciones del espacio.

La cuantificación de la difusión observada por RM se denomina "**coeficiente de difusión aparente**" (**CDA**).

Los gradientes de difusión se aplican en una dirección cada vez. La imagen resultante muestra información sobre esa dirección y la magnitud del CDA. Para crear una imagen que muestre sólo la magnitud del CDA deben combinarse al menos tres de estas imágenes en distintas direcciones. La forma más sencilla es multiplicando las tres imágenes creadas con los pulsos de gradientes de difusión aplicados en tres direcciones ortogonales. La raíz cúbica de este producto es la **Imagen de difusión**. Esta imagen posee contraste potenciado en T2 así como contraste debido a las diferencias de CDA. Para evitar el contraste T2, la Imagen de difusión puede dividirse por la imagen eco-planar spin-eco T2 (aquella obtenida con valor de $b=0$ sg/mm^2), obteniéndose así una "imagen exponencial". Alternativamente puede crearse un mapa de CDA, es decir, una imagen cuya intensidad de señal es equivalente a la magnitud del CDA (**figura 10**).

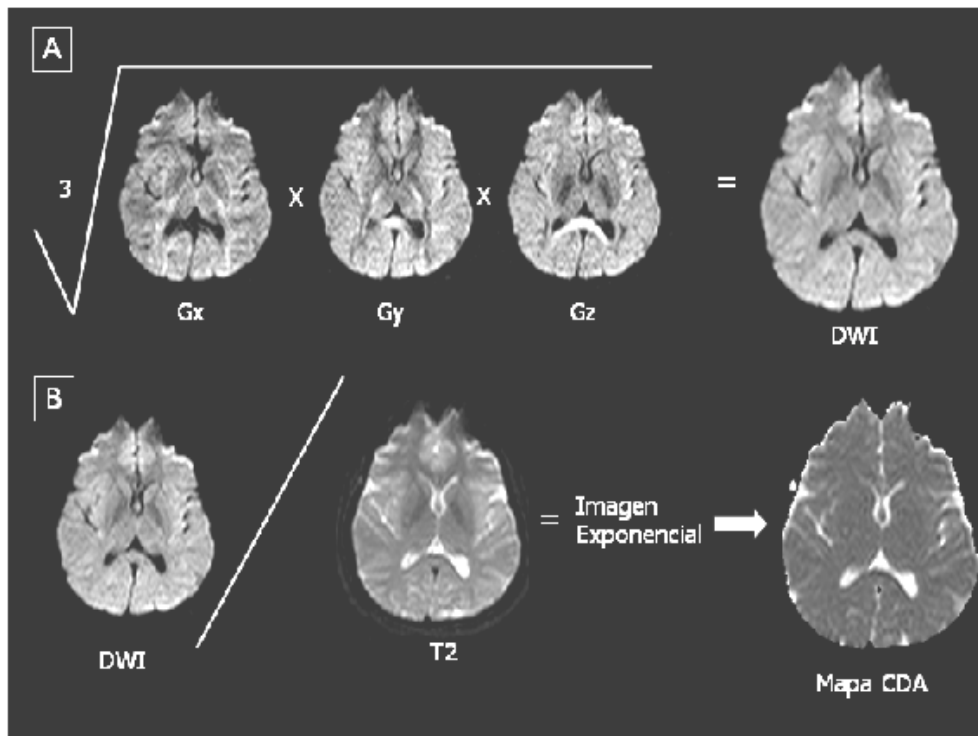


Figura 10: Cálculo de la intensidad de señal en una imagen isotrópica potenciada en Difusión (valor de $b= 1000 \text{ sg/mm}^2$). **A:** Las intensidades de señal de las tres imágenes (Gx, Gy, y Gz), cada una con un gradiente de difusión aplicado en cada dirección ortogonal (direcciones x, y, z), se multiplican. La intensidad de señal de la Imagen Isotrópica es la raíz cúbica de este producto. **B:** Eliminación del contraste T2. El cociente entre la Imagen isotrópica y la imagen eco-planar spin-eco T2 da como resultado una imagen exponencial (no mostrada), que manipulada matemáticamente da lugar al mapa CDA.

Debido a que los valores de CDA de las sustancias gris y blanca son similares (aproximadamente $0.72 - 1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para la sustancia gris y de $0.62 - 0.83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para la sustancia blanca), no suele apreciarse contraste entre ambas en la imagen exponencial o en el mapa CDA. El contraste visible en la Imagen de difusión es debido al contraste T2. Esto determina la importancia de valorar siempre la Imagen de difusión conjuntamente con la exponencial o el mapa. Estas últimas nos permiten excluir el "efectoT2" como la causa del aumento de intensidad en la Imagen de difusión.

1.3.3 Aplicación de la IPD en el estudio de la isquemia cerebral.

Hasta hace poco los pacientes que habían padecido un ictus eran evaluados neurorradiológicamente con TC para establecer la naturaleza isquémica o hemorrágica del proceso, así como para evaluar posibles signos precoces de isquemia. Tanto el TC como la RM convencional han demostrado sensibilidades inferiores al 50% en la detección de infartos en el estadio hiperagudo, dentro de las primeras 6 horas tras la instauración del evento. La IPD surgió como la técnica de RM más sensible en el diagnóstico de infartos hiperagudos, siendo ésta su primera aplicación.

Minutos después de la instauración de la isquemia se produce una importante restricción de la difusión del agua en el tejido cerebral afecto (81). Aunque la base biofísica de la isquemia no está completamente aclarada, se conoce que uno de los mecanismos básicos a los que da lugar es el *edema citotóxico*: la isquemia produce una interrupción del metabolismo energético que lleva a un fallo de la bomba Na^+/K^+ adenosin trifosfatasa y de otras bombas iónicas. Esto conduce a una pérdida de los gradientes iónicos y un trasvase de agua desde el espacio extracelular al compartimento intracelular, donde la movilidad protónica se ve restringida. Otros mecanismos propuestos para explicar la restricción de la difusión del agua en la isquemia han sido la propia necrosis celular, la reducción en dimensiones y aumento de tortuosidad del espacio extracelular por el desplazamiento del agua al interior de la célula o incluso la disminución de la difusión del agua dentro de la misma célula.

En animales se ha demostrado que la restricción de la difusión debida a isquemia puede detectarse desde los 10 minutos a las 2 horas tras la oclusión vascular. En humanos el transcurso es más prolongado, mostrando diversas fases:

La **fase hiperaguda** se considera dentro de las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas, aunque se han descrito casos en los que la restricción era ya evidente a los 30 minutos después del ictus. Existen raros casos descritos de falsos negativos en la IPD (82,83). En esta primera fase la IPD se considera hoy en día una de las principales herramientas diagnósticas para la selección de pacientes subsidiarios de trombolisis farmacológica, mediante la comparación de los hallazgos en esta secuencia con el estudio de RM Perfusión, permitiéndonos diferenciar el tejido ya infartado del hipoperfundido en riesgo y aún salvable. Esto es lo que conocemos como estudio de la *penumbra isquémica*. La Imagen de difusión se muestra hiperintensa en esta fase, con un correspondiente valor bajo de CDA, que se observa como hipointensidad en el mapa CDA.

El CDA permanece muy disminuido hasta los 3-5 días. Es lo que se considera la **fase aguda** del ictus. La reducción de la difusión alcanza su máximo, observándose como hiperintensa en la Imagen de difusión y muy hipointensa en el mapa de CDA. Este hallazgo en el contexto clínico adecuado representa normalmente daño irreversible del tejido cerebral, o infarto (**figura 11**).

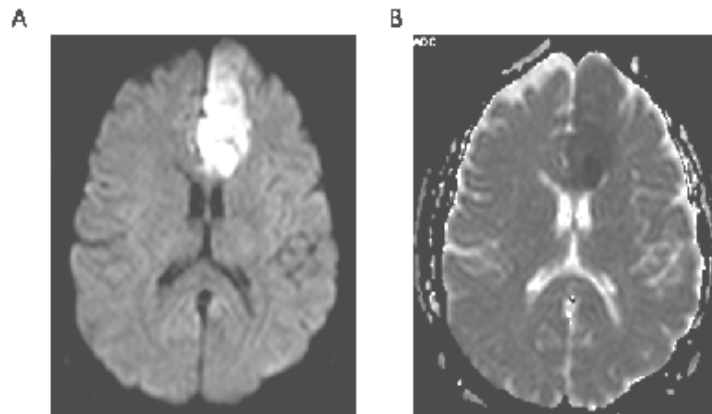


Figura 11: Infarto agudo en territorio de la arteria cerebral anterior (ACA) izquierda. **A:** la Imagen potenciada en Difusión muestra una hiperintensidad muy marcada en todo el territorio subsidiario de la ACA izquierda. **B:** El mapa de CDA muestra la zona como una hipointensidad clara, lo que confirma una restricción real de la difusión, compatible con isquemia aguda.

El CDA regresa a su valor normal a las 1-4 semanas (**fase subaguda**), lo que representa persistencia del edema citotóxico (asociado a difusión restringida) y desarrollo de edema vasogénico e interrupción de membranas celulares (asociados a aumento de la difusión). En este punto la lesión se muestra ligeramente hiperintensa en la Imagen de difusión, debido al componente T2, e isointensa en el mapa CDA (**figura 12**).

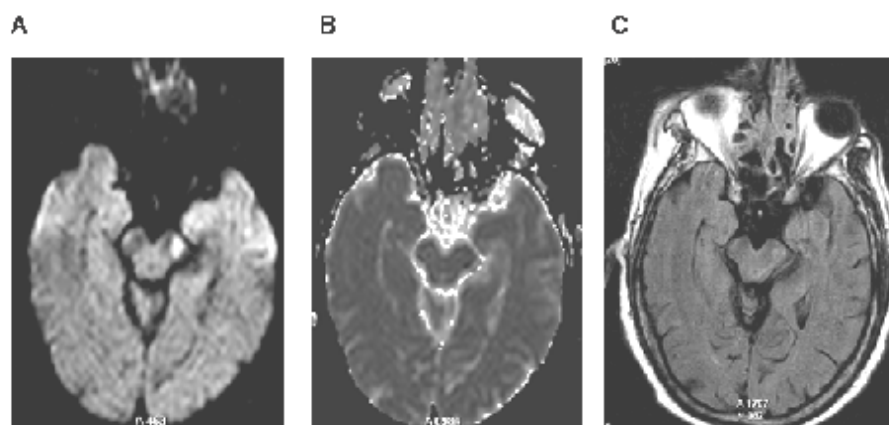


Figura 12: Infarto subagudo en pedúnculo cerebral izquierdo. **A:** La imagen de Difusión mantiene una hiperintensidad marcada. **B:** El mapa de CDA transforma su señal en isointensa al parénquima normal. **C:** El foco isquémico se intuye como moderadamente hiperintenso en FLAIR.

En las lesiones **crónicas** (de 3 semanas a 3 meses de evolución), el incremento progresivo de la difusión por el aumento del agua extracelular, la cavitación y la gliosis mostrará hipo-isointensidad en la Imagen de difusión e hiperintensidad en el mapa de CDA (**figura 13**).

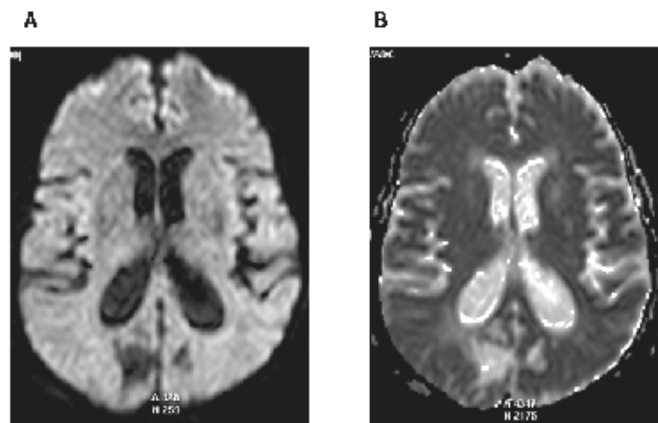


Figura **13**: Infarto crónico en territorio de arteria cerebral posterior derecha. **A**: La Imagen potenciada en Difusión muestra un área mal definida de marcado incremento de la difusión (señal hipointensa paralela a la del LCR, adscrita al territorio de la ACP derecha). **B**: El mapa CDA confirma este incremento de difusión como señal hiperintensa.

La TC y la RM convencional no resultan eficaces en la detección de infartos en sus estadios iniciales, ya que, tanto la visualización de la hipodensidad en la TC como la hiperintensidad en T2 o FLAIR requieren un aumento sustancial del agua tisular. En ictus sometidos a estudio dentro de las primeras 6 horas de evolución, las sensibilidades descritas para la TC y la RM son de 38-45% y 18-46% respectivamente. En infartos dentro de las primeras 24 horas, la sensibilidad asciende al 58% para la TC y al 82% para la RM. Por el contrario, la IPD resulta muy sensible y específica para la detección del ictus agudo e hiperagudo, con una sensibilidad del 88-100% y una especificidad del 86-100% (84-87). Una lesión con restricción de la difusión en el contexto de un déficit neurológico agudo es

altamente sugestiva de infarto irreversible. Otros déficits agudos que clínicamente pueden ser sugestivos de ictus y que pueden acompañarse de restricción de la difusión son los debidos a AITs (se han descrito series en las que del 30 al 50% de los casos muestran áreas de restricción) (88-90), crisis convulsiva, hemorragia cerebral, demencia o amnesia global transitoria (AGT) (86,87,91).

Existen circunstancias en las que las alteraciones de la difusión son reversibles, como en la mencionada AGT, el infarto venoso, la migraña hemipléjica o en algunos AITs. Igualmente, hay casos en los que tras tratamiento fibrinolítico intravenoso o intraarterial del ictus agudo dentro de los plazos de tiempo estimados, o tras la lisis espontánea de un coágulo, la señal alterada en la Imagen de difusión (en principio indicativa de tejido infartado no recuperable) se normaliza parcial o totalmente.

Varios trabajos han demostrado que existe una correlación directa entre el volumen del área infartada medida en el mapa CDA con el tiempo de hospitalización y la evolución a largo plazo (evaluada con escala de Glasgow, escala de Rankin modificada o índice de Barthel) en pacientes con ictus agudo (92,93). Esta correlación suele ser mayor en infartos corticales y más débil en los infartos de arterias perforantes.

También en el contexto de alteraciones isquémicas crónicas la IPD tiene su utilidad. Los pacientes de edad avanzada a menudo muestran hiperintensidades múltiples en T2 de predominio en sustancia blanca que pueden llegar a ser indistinguibles de una lesión aguda. El patrón de comportamiento de cada una de ellas en la IPD permite diferenciarlas con una sensibilidad y especificidad del 94,9% y 94,1% respectivamente, según un autor (94).

Podemos concluir que la IPD es una técnica que por su facilidad de aplicación e interpretación de resultados, su creciente disponibilidad y su alta precisión diagnóstica, debería ser incluida en el protocolo de estudio de todo paciente con sospecha de patología cerebral, especialmente cuando cursa con déficit neurológico agudo. Hoy por hoy es una técnica imprescindible en el manejo del paciente con ictus, resultando de especial utilidad en la selección de pacientes para tratamiento fibrinolítico.

En los dos trabajos publicados que fundamentan esta tesis pretendemos mostrar una nueva utilidad de la IPD en el contexto de la isquemia cerebral, evaluando su fiabilidad en la detección y localización de lesiones isquémicas de nueva aparición tras la ASC, atribuibles al fenómeno de microembolización durante el procedimiento. Ello nos servirá de indicador en la valoración de eficacia y seguridad de los sistemas de protección, al mismo tiempo que abre una puerta a nuevas investigaciones sobre la significación e importancia reales de estas lesiones hasta ahora consideradas "silentes".

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS.

Los objetivos principales de esta Tesis Doctoral son los siguientes:

1. Valorar la seguridad y eficacia de los filtros distales en la retención de material embolígeno durante la ASC de estenosis graves de la ACI.
2. Describir las complicaciones del procedimiento y posibles factores causales.
3. Analizar la utilidad de las nuevas técnicas de imagen, en concreto de la Imagen potenciada en Difusión, en la detección y descripción de lesiones isquémicas silentes de nueva aparición tras la ASC.
4. Evaluar la relación entre la aparición de lesiones isquémicas y otras variables: demográficas, clínicas, del procedimiento, así como analizar el significado de estas lesiones y su correlato fisiopatológico.
5. Plantear nuevas cuestiones a resolver, como objeto de futuras investigaciones, en torno a la significación clínica y pronóstica de la isquemia silente (relación con deterioro neuropsicológico tras la ASC).

3. MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO.

3.1 Selección de pacientes.

La finalidad y metodología de ambos trabajos fue similar. Se incluyeron pacientes sometidos a ASC con uso de filtros distales como sistemas de protección cerebral para tratamiento de estenosis grave de la ACI extracraneal en la Unidad de Neurorradiología Intervencionista de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla. La mayoría de los pacientes fueron remitidos por la Unidad de Patología Vascular Cerebral (UPVC) del Servicio de Neurología de nuestro hospital, aunque también fueron tratados pacientes procedentes de otros hospitales de nuestra Comunidad Autónoma y de otras comunidades españolas (Navarra), de las que nuestro Hospital es centro de referencia para este tipo de patología. Quedan excluidos de este trabajo los procedimientos realizados en la ACC, ACE, arterias vertebrales y arterias subclavias.

Fueron considerados ***criterios de inclusión:***

1. Pacientes con estenosis ateromatosa sintomática mayor del 70% (se consideraron sintomáticas aquellas que padecieron un déficit neurológico previo al procedimiento, consistente en un AIT retiniano o hemisférico, o un ictus menor no invalidante, definido como igual o inferior a 2 en la escala modificada de Rankin).

2. Pacientes con estenosis ateromatosa asintomática superior al 70% en las siguientes situaciones:
 - Oclusión de carótida contralateral.
 - Pendientes de intervención quirúrgica cardíaca.
 - Estenosis progresiva en los controles ultrasonográficos.
 - Detección de émbolos positiva en control de Doppler transcraneal (durante 30 minutos).
 - Vasorreactividad cerebral disminuida o exhausta.
 - Lesiones silentes en la TC o RM.
 - Placas consideradas inestables mediante estudio ecográfico.

Como ***criterios de exclusión*** se consideraron:

1. Pacientes con estenosis no ateromatosas (post-radioterapia, postdissección, enfermedad de Takayasu, displasia fibromuscular, reestenosis postendarterectomía).
2. Pacientes con estenosis carotídea menor del 70%.
3. Pacientes con estenosis grave distal de ACI ipsilateral.
4. Pacientes con estenosis ostial de TSA.
5. Pacientes con estenosis asintomática que no reúnen los criterios anteriormente citados.
6. Pacientes con contraindicación para la realización de RM.

Durante el periodo de inclusión, la ASC fue el único procedimiento terapéutico de elección en nuestro Hospital para las estenosis de la ACI, por lo que todos aquellos pacientes que reunieron los criterios de inclusión fueron aceptados. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del hospital. Todos los pacientes fueron informados sobre el procedimiento, con explicación detallada de la técnica, sus ventajas y posibles inconvenientes, y dieron su consentimiento informado para la inclusión en el estudio (anexo III).

En el primer estudio se incluyeron 67 pacientes y en el segundo 162, predominando las estenosis sintomáticas en ambos grupos. A todos los pacientes en ambos trabajos se les realizó una exploración neurológica al ingreso, durante el procedimiento y periódicamente tras el mismo, junto a Ecografía Doppler de los TSA, y un estudio de neuroimagen mediante RM entre los 3 días antes y las 24 horas después de la ASC, que incluyó secuencia con potenciación en Difusión. Durante el procedimiento se obtuvieron registros de ECG, EEG y de TA de cada paciente. A un grupo de ellos en cada trabajo se les realizó ecografía DTC para detección de señales microembólicas y determinación de las fases del procedimiento en las que éstas eran registradas.

3.2 Estudio clínico.

Los pacientes ingresaron 24 horas antes de la intervención y se sometieron a monitorización neurológica durante este tiempo y hasta la realización del procedimiento. Un neurólogo especializado en patología vascular realizó una anamnesis del paciente el día previo a la ASC que incluyó valoración de factores de riesgo vascular y sintomatología que motiva el procedimiento, empleándose la escala clínica NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) (95), clasificándolos según ésta última en asintomáticos, AIT, ictus menor, ictus con déficit mínimo residual e ictus mayor. Se realizó también un examen neurológico completo incluyendo la escala NIHSS antes de la angioplastia. Todos los datos se recogieron en un formato creado por la UPVC. La metodología empleada puede consultarse en el Anexo I (apartado 9.1).

Los factores de riesgo vascular registrados en nuestros pacientes fueron: Diabetes Mellitus (DM), HTA, hiperlipoproteinemia (HLP), tabaquismo, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica.

El día anterior a la ASC, y también en la Unidad de Ictus, se realizó estudio de ecografía Doppler consistente en Doppler extracraneal, DTC y estudio de reserva hemodinámica. La metodología utilizada puede consultarse en el Anexo II (apartado 9.2) .

3.3 Neuroimagen.

Las exploraciones de RM cerebral se obtuvieron en los tres días previos al procedimiento, repitiéndose la IPD 24 horas después, en un sistema de 1,5 T (Intera, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) con antena receptora específica para examen cerebral. El protocolo incluyó secuencias en planos sagital y transversal potenciadas en T1, secuencia transversal Densidad protónica/T2, secuencia transversal eco de gradiente ó T2*, y secuencia transversal o coronal FLAIR.

La IPD se obtuvo con una secuencia de pulso spin-eco eco-planar (TE= 95, TR= 3562, factor EPI= 77, campo de visión de 240 mm, matriz de 128 x 256, espesor de corte 6,0 mm, espacio entre cortes de 1 mm y tiempo de adquisición de 21,4 segundos). Se utilizaron valores de sensitización de difusión b de 0 y 1000 mm²/sg, aplicado éste último en cada una de las direcciones de los principales gradientes (planos x,y,z). El mapa de CDA se obtuvo en cada caso. En los últimos 60 pacientes incluidos en el segundo trabajo la IPD realizada tras el procedimiento se obtuvo en los tres planos del espacio para una detección y delineación más exactas de las posibles lesiones.

A cada paciente se le realizó también un estudio angiográfico por RM de los TSA mediante secuencia tridimensional durante la inyección en bolo, de manera automática y estandarizada, de 0,2 mmol/kg de gadopentetato dimeglumina intravenoso, a velocidad de 2,5 ml/sg, seguido de inyección de 30 ml de suero salino, a través de un inyector compatible con RM (Spectris, Medrad, Pittsburgh, PA).

Un neurorradiólogo de nuestro Hospital desconocedor de los datos de cada paciente y del procedimiento valoró las imágenes de la RM previa a la ASC así como las IPD posteriores. En las secuencias T1, T2 y FLAIR se registraron las alteraciones siguientes:

- presencia de atrofia (pérdida de parénquima cerebral con ensanchamiento de surcos, ventrículos distendidos y adelgazamiento de giros),
- leucoaraiosis (áreas parcheadas y difusas de edema intersticial crónico y pérdida de mielina),
- lesiones isquémicas lacunares (diámetro inferior o igual a 15 mm en el territorio de ramas lenticuloestriadas, tálamoperforantes y perforantes pontinas),
- infarto cerebral (área de isquemia mayor a 15 mm de distribución cortical o en territorio frontera, en los territorios de las arterias cerebrales anterior, media y posterior o en fosa posterior).

En la IPD se registró la presencia de lesiones isquémicas de nueva aparición, su número, tamaño (eje máximo en el plano axial menor de 5 mm, entre 5-10 mm ó mayor de 10 mm), localización (cortical, subcortical, territorio frontera, sustancia blanca profunda), distribución vascular (territorios de arteria cerebral media (ACM), ACA, y ACP ipsi o contralateral, y fosa posterior), y localización lobar (frontal, parietal, temporal, occipital, ganglios basales, cerebelo). Posteriormente se compararon los resultados de las RM antes y después de cada procedimiento.

3.4 Procedimiento intervencionista.

El procedimiento de la ASC se realizó en la Unidad de Neurorradiología Intervencionista de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla, con un angiógrafo digital Philips 5000 con angiografía 3D con programa específico para detección de calcio en placa arteriosclerótica (Calciview), por neurorradiólogos intervencionistas con experiencia desde 1991 en la realización de angioplastias carotídeas. El equipo de trabajo cuenta además con neurólogos con experiencia en patología vascular cerebral, perteneciente a la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología del mismo Hospital, que controlan el estado neurológico del paciente durante todo el procedimiento. El protocolo de actuación desde que el paciente llega a la sala de Neurorradiología Intervencionista hasta que es dado de alta es el descrito previamente en la introducción de esta tesis.

El filtro utilizado en cada paciente fue elegido entre cuatro modelos distintos: EPI[®] y EZ[®] (Boston Sci, Target, Fremont, CA), Spider[®] (ev3, Plymouth, MN) y AccUNET[®] (Guidant, Santa Clara, CA).

El stent fue elegido según la morfología del vaso entre los siguientes: Carotid Wallstent[®] y Nexstent[®] (Boston Scientific Target, Fremont, CA), Carotid Acculink[®] (Guidant, Santa Clara, CA), Precise[®] (Cordis, Johnson & Johnson Co, Warren, NJ), y Protege[®] (ev3, Plymouth, MN).

La eficacia clínica del procedimiento se valoró en función de la morbimortalidad o tasa de eventos en los 30 primeros días tras la ASC (AIT, ictus menor, ictus mayor, infarto de miocardio y muerte).

3.5 Técnica de Doppler Transcraneal (DTC).

La monitorización mediante DTC se realizó en 43 pacientes (64,2%) en el primer trabajo, y en 95 pacientes (98,6%) en el segundo, con un EMBODOP (DWL, Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen, Germany). La metodología empleada puede consultarse en el Anexo II (apartado 9.2).

3.6 Estudio estadístico.

Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 12.0.

En la descripción de la muestra se emplearon la media y la desviación estándar para variables cuantitativas o bien la mediana y el rango intercuartílico en caso de no seguir una distribución normal. Las variables cualitativas estuvieron caracterizadas por las frecuencias absolutas y relativas de cada categoría. Para los estudios inferenciales bivariantes se utilizaron tests paramétricos siempre que se demostró la normalidad de las variables implicadas en el análisis. En caso contrario se emplearon tests no paramétricos. La asociación de parámetros cuantitativos se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman según fue necesario. Las comparaciones entre dos variables continuas apareadas se analizaron mediante el test de la t de Student para datos apareados o el test de Wilcoxon según procedió. En el caso de variables no apareadas, se empleó la t de Student para datos independientes o el test de Mann-Whitney.

Las diferencias entre proporciones se analizaron mediante la Chi-cuadrado de Pearson, aplicando el test exacto de Fisher cuando la frecuencia esperada fue menor de 5. La comparación preangioplastia-postangioplastia de variables cualitativas dicotómicas se llevó a cabo mediante el test de McNemar. Para las variables cualitativas con más de dos categorías se usó el test de Friedman.

El nivel de significación estadística se fijó en 0,05.

Para una revisión detallada del Material y Métodos, remitimos al texto y tablas de los artículos publicados al respecto (apartado 5).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS.

La edad media de los pacientes incluidos en nuestros estudios fue de 68,3 y 68,5 años respectivamente, incluyendo a un 5,5% con 80 años o más.

La HTA y la HLP fueron los factores de riesgo predominantes en nuestros pacientes, afectando la primera a casi el 80% y el 70%, y la segunda al 52% y a algo más del 60% en el primer y segundo estudio respectivamente. El tabaquismo y la DM estuvieron presentes en casi la mitad de las series.

En el primer estudio, un 62,7% de pacientes presentaron una estenosis sintomática. En el segundo estudio esta cifra ascendió a un 75,3%. Estos pacientes fueron sometidos a la ASC al menos cuatro semanas después del inicio de los síntomas, salvo en 6 pacientes en el primer estudio (9%) y en 16 en el segundo (9,9%), que fueron tratados por emergencia vascular. En los pacientes sintomáticos predominó el AIT, hemisférico o retiniano (34,3% de los pacientes en el primer estudio y 39,5% en el segundo). Un ictus menor ocurrió en el 28,3% de pacientes de la primera serie y en el 35,8% de la segunda.

Los cambios morfológicos de la placa arteriosclerótica en la angiografía fueron un hallazgo frecuente en nuestros estudios. Casi la mitad de los pacientes en ambos trabajos presentaron ulceración o calcificación de la placa como los más frecuentes.

El procedimiento fue realizado con éxito en todos los casos en ambas series. En ningún estudio se registraron complicaciones técnicas asociadas al uso del filtro de protección distal.

Las alteraciones hemodinámicas transitorias fueron frecuentes, aunque en ningún caso con repercusión clínica importante.

El análisis de la morbimortalidad hasta treinta días posteriores al procedimiento demostró AIT en tres pacientes (4,5%) y un ictus menor (1,5%) en el primer estudio. En el segundo estudio ocho de los pacientes (3,9%) sufrieron un AIT inmediatamente después de la ASC, que en todos los casos se resolvió antes de quince minutos. Siete de estos pacientes tenían una estenosis sintomática de la ACI. Hubo un ictus mayor en un paciente (0,6%) el segundo día tras el procedimiento. No se registró infarto de miocardio o muerte de ningún paciente en ninguna de las series.

Antes de la ASC fue habitual encontrar alteraciones de perfil isquémico en la RM cerebral practicada a los pacientes del segundo estudio. Aproximadamente un 90% mostraban hallazgos en T1, T2 o FLAIR, entre los que destacaron la atrofia y la leucoaraiosis, descritos en más del 60% de los sujetos.

Antes del procedimiento, la IPD demostró lesiones isquémicas focales agudas de perfil embólico en el 11,9% de los pacientes del primer estudio y en el 11,1% del segundo. Esta cifra se incrementó hasta un 16,4% y un 17,3% en cada estudio tras la realización de la ASC. El patrón predominante en ambos estudios fue el de lesión única, cortical, de diámetro máximo inferior a los 5 mm y localizada en el territorio de la ACM ipsilateral a la ACI tratada (**figura 14**).

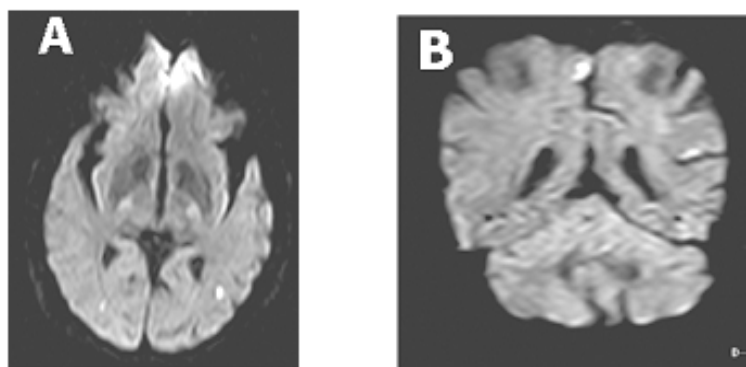


Figura 14: Aspecto típico de lesiones isquémicas focales agudas secundarias a microembolización arterial. Se aprecian lesiones bien definidas, de unos 5 mm de diámetro máximo, con marcada hiperseñal en la imagen de Difusión, localizadas en sustancia blanca subcortical del territorio de la ACM izquierda y territorio frontera ACM-ACP derechas (**A**, plano transversal), y en situación cortical frontal parasagital derecha y temporal izquierda (**B**, plano coronal).

Ninguna variable demográfica, factor de riesgo vascular o relacionada a la presentación clínica de los pacientes, se correlacionó significativamente con la aparición de nuevos focos de isquemia silente en ninguno de los dos estudios. Asimismo ocurrió con las características angiográficas, o factores asociados al procedimiento, como el tipo de filtro utilizado o el material recogido en los mismos (**figura 15**).

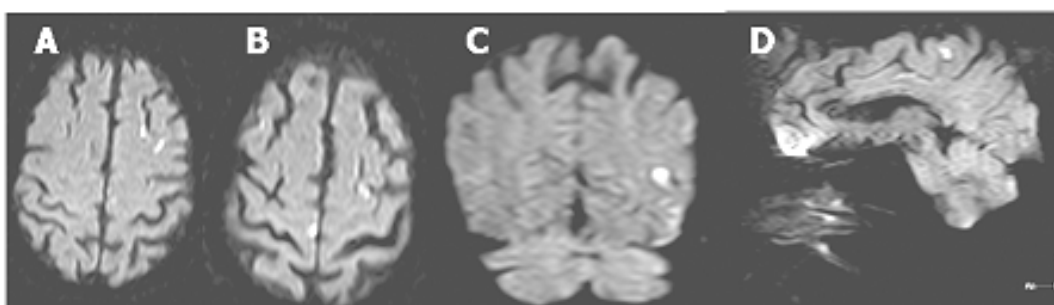


Figura 15: Lesiones isquémicas focales de nueva aparición tras la ASC, de localización cortical en áreas elocuentes, mostradas en los tres planos espaciales (A y B transversal, C coronal, y D sagital), que resultaron ser clínicamente silentes en todos los casos

La única variable que mostró en el análisis estadístico una relación significativa con la presencia de nuevas áreas focales de isquemia en la IPD post-ASC fue la aparición de AITs tras el procedimiento en ocho pacientes en la segunda de nuestras series, al haberse registrado nuevas lesiones en cuatro de ellos ($p < 0,03$). Aunque siete de estos ocho pacientes eran sintomáticos antes de someterse a la ASC, este hecho no mostró significación estadística añadida, en cuanto que la mayoría de los pacientes de la serie (algo más del 75%) mostraron sintomatología previa al procedimiento.

Para una revisión más detallada de los resultados de ambos trabajos, remitimos a los artículos publicados al respecto (apartado 5).

5. COPIA DE LAS PUBLICACIONES

Silent cerebral ischemic lesions after carotid artery stenting with distal cerebral protection

Alejandro González*, Pilar Piñero[†], Eva Martínez[‡],
Jose Ramón González-Marcos[¶], Enrique Rafel[§], Antonio Mayol** and
Alberto Gil-Peralta^{††}

*Interventional Neuroradiology, Radiology Department, [†]Neuroradiology, Radiology Department, [‡]Neurology Department, [¶]Neurology Department, [§]Pathology Department, ^{**}Interventional Neuroradiology, Radiology Department, and ^{††}Neurology Department, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Avda, Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla, Spain

Objective: To evaluate by MR diffusion weighted image (DWI-MR) the presence of new ischemic cerebral lesions after carotid artery stenting (CAS) and distal cerebral protection, in patients with internal carotid artery (ICA) stenosis ≥ 70 .

Methods: Sixty-seven CAS were performed under cerebral protection with a distal filter. Mean age of the patients was 68.3 years (range 37–86) and 42 patients (62.7%) were symptomatic. An EZ filter device was used in all cases. The mean length of the procedure was 22.2 minutes (range 8–110). All patients had a cerebral MRI done in the 3 days before CAS and a DW-MR (eco planar single shot, b=1000 mm²/seconds) was done the day after.

Results: As a consequence of the CAS, three transient ischemic attacks were observed. There was one minor stroke (1.5%) on day 21, but no major stroke, death or myocardial infarction in a 30-day period. DW-MRI after CAS showed 26 new silent ischemic lesions in 11 asymptomatic patients (16.4%). In six, they were multiple (range 2–5). Lesions were mainly seen in the ipsilateral medial cerebral artery (21); four in the posterior fossa, and one in the contralateral medial cerebral artery.

Discussion: Although the use of distal cerebral protection was safe, new cerebral ischemic lesions, supposedly embolic, were observed in 16.4% of the patients. Although without clinical consequences in our series, their moderate high incidence should promote the investigation of safer techniques and devices. [Neurol Res 2005; 27: S79–S83]

Keywords: Carotid stenting; distal protection; filters; diffusion magnetic resonance imaging

INTRODUCTION

Carotid angioplasty and stenting for severe stenosis of the internal carotid artery (ICA) has been proposed as an alternative to carotid endarterectomy (CE)^{1,2}. Although some randomized studies have demonstrated their safety and security when compared to CE, the variability of the complication rate shown in different series has made necessary the designing of new ongoing studies.

During carotid artery stenting (CAS), the appearance of new transient ischemic attacks (TIA) or stroke is usually a consequence of brain embolization with plaque fragments. The use of protection devices, mainly filters, distal to the stenosis should avoid brain embolization and make CAS safer. However, in our experience, micro-embolic signals (MES) are usually found when CAS procedures are monitored with transcranial Doppler. As a rule, these MES are not clinically significant in the short-term unless detailed neuropsychological studies are applied^{3–5}. Nonetheless, it is very important to be aware of their anatomical consequences, as they might be responsible for new symptoms.

Diffusion-weighted MR image (DWI) is an MR sequence, which reflects microscopic movement of the water⁶. Currently, DWI is the most sensitive tool to detect early ischemic cerebral lesions, independently of their clinical significance⁷. The purpose of this prospective study was to evaluate by DWI the appearance of new ischemic cerebral lesions as a consequence of CAS performed with cerebral protection in patients with ICA stenosis ≥ 70 %.

METHODS AND MATERIALS

This study was conducted at the Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Seville, Spain, and was approved by our institutional board review. From August 2003 to July 2004, 67 patients with severe stenosis of the ICA (≥ 70 %) were treated with CAS and distal protection with an EZ filter device (Boston Scientific Target, Fremont, CA). Symptomatic patients with TIAs both retinal and hemispheric, or non-invalidating stroke (Rankin Scale ≤ 2) were included, as were asymptomatic patients when progression of the stenosis to ≥ 85 % (Duplex), positive micro-embolae detection (Transcranial Doppler; TCD), exhausts

Correspondence and reprint requests to: Alejandro González García, C/Pastor y Landero n° 41, 2°D, 41001 Sevilla, Spain [jandroglez@terra.es]

Cerebral ischemic lesions: A. González et al.

cerebrovascular reserve (TCD), or silent lesions on CT/MR were documented. In symptomatic patients, the procedure was conducted at least 4 weeks after the acute stroke, but in six cases (9%) on an emergency basis. Exclusion criteria included stenosis <70%, the presence of an intramural thrombus, excessive tortuosity of the vessels precluding the use of filters and patients with a disabling stroke. All patients were informed of the experimental nature of the procedure and informed consent was obtained in all cases. Patients were eligible for inclusion in this prospective study if they had no contraindication for MR examination. An independent neurologist routinely performed a complete neurological history. The clinical neurological status of the patient, and the MRI and carotid duplex studies, formed the basis to give explicit consent for carotid endovascular treatment.

INTERVENTION PROTOCOL

Patients were on aspirin (300 mg/day) and clopidogrel (75 mg/day) at least for 3 days, and unfractionated i.v. heparin 24 hours before the procedure. All procedures were performed by femoral puncture with local anaesthesia. EKG, EEG, and continuous arterial blood pressure measurements monitored the patients. Pre-medication with dexamethasone, clorazepate dipotassium, was used in all patients. Intravenous atropine was used in cases of severe bradycardia. Activated coagulation time was subsequently measured and heparin was administered when necessary to maintain the ACT between 250–300 seconds. A neurologist monitored the neurological status during the procedure.

Angiography of the supra-aortic trunks and of both extra- and intracranial carotid and vertebral arteries was performed in all patients. Stenosis was measured using the NASCET protocol. Plaque characteristics and flow compensation through the circle of Willis were thoroughly assessed. A 6F 90 cm long sheath was positioned in the common carotid artery. A 190 cm long EZ polyurethane filter, with a 3.2F crossing profile, radio-opaque spring flexible tip (3.0 cm) and 110 μ pore size, was passed through the stenosis. The filter provides protection in a broad vessel diameter range of 3.5–5.5 mm. Radio-opaque nitinol wire loop allows 360° apposition, reducing particle drift between filter loop and vessel wall. Standard 0.014-inch guide wire with added silicone coating on the spring tip and delivery sheath tip improves lesion crossing.

Pre-dilation was performed in all cases using a 3 \times 20 mm catheter balloon (Boston Scientific Target, Fremont, CA). A self-expandable stent was placed in the ICA-CCA. Post-dilatation was performed with a 5–6 mm catheter balloon according to the size of the ICA. The filter was removed after CAS. Intravenous heparin was started 3–4 hours after CAS and maintained for 24 hours in all patients.

During the procedure, EEG changes, hypotension, bradycardia, asystole, and syncope were recorded. Hypotension was defined as a decrease in systolic arterial blood pressure \geq 30 mmHg; bradycardia as \leq 40 bpm, asystole as heart arrest \geq 5 seconds and

syncope as a sudden loss of consciousness, usually with additional clinical features and spontaneous recovery. Ipsilateral medial cerebral artery velocities and MES were monitored by TCD in 43 patients (64.2%).

Patients were discharged on aspirin (125 mg/day) or triflusal (600 mg/day), and clopidogrel (75 mg/day). After a month, only one antiplatelet agent was maintained indefinitely.

TECHNIQUE OF MR IMAGING

MR imaging was performed with a 1.5 T whole-body system (Intera, Philips Medical System, Best, the Netherlands). The protocol included sagittal and transverse T1-weighted spin-echo sequence (TE 13, TR 539 ms, matrix 256 \times 256, 2 excitations), T2/proton density-weighted images (TE 110/8, TR 3402), transverse hemosiderin (FEEPI; TR 1460, TE 23, flip 20), coronal FLAIR (TR 8000, TE 120, TI 2200) and 3-dimensional (3D) contrast-enhanced MRA of supra-aortic vessels. A standardized, automatic bolus injection of 0.2 mmol/kg body weight of gadopentetate dimeglumine (Magnevist) was used at a flow rate of 2.5 ml/second, followed by a saline solution flush of 30 ml. Slab thickness was 60 mm; there were 60 sections and the acquisition time was 46 seconds with a breath hold of 15–20 seconds at the beginning of the acquisition.

The diffusion-weighted sequence was a spin-echo echo-planar sequence (TR 3562, TE 95, EPI factor 77, 240 mm field of view, matrix 128 \times 256, section thickness 6.0 mm; intersection gap, 1 mm, total acquisition time, 21.4 seconds). It was performed with two levels of diffusion sensitization: $b=0$ and $b=1000$ seconds/mm². The higher level of diffusion sensitization was applied in each of the three principal gradient directions (x , y and z planes). ADC map were obtained in all cases.

The MR study was performed in the 3 days before CAS, and DW-MR imaging (eco planar single shot, $b=1000$ mm²/s) the day after CAS. A neuroradiologist blinded to the procedure assessed all MRI images. On the DWI, the presence of new ischemic signals was recorded. Number, size (<5 mm, 5–10 mm, >10 mm), distribution (cortical, subcortical or both), vascular distribution, and lobe were recorded. The results of the pre- and post-procedural MRI were compared.

RESULTS

Baseline and angiographic characteristics of the patients are shown in *Tables 1* and *2*. Twenty-one of the patients (31.4%) had characteristics that would have excluded them from the NASCET, (17 with ischemic cardiomyopathy, two with renal insufficiency and two with post-radiotherapy stenosis). Hemodynamic reserve (TCD) was performed in 47 patients (70.2%). It was found diminished or exhausted in 16 patients.

Types of used stent were as follows: 36 Carotid Wall-stent monorail (Boston Scientific Target, Fremont, CA), 27 Carotid Acculink (Guidant, Santa Clara, CA), four Precise (Cordis, Johnson & Johnson Co., Warren, NJ) and one Exact (Abbot Vascular). In one patient, two stents (Precise) were placed. Transient hemodynamic

changes during balloon inflation were frequent: hypotension occurred in 28 patients (41.8%), bradycardia in 33 cases (49.3%), and asystole in 24 cases (35.8%). Syncope occurred in 15 patients (22.4%) without clinical consequences. In two cases (3%), occlusion of the EZ filter occurred during the procedure. There were no procedural deaths, strokes, myocardial infarctions or vascular access site complications. Morbidity included three TIAs (4.5%) and one minor stroke (1.5%) occurring 3 weeks after the procedure.

The mean time of the CAS was 21 minutes (range 8–110). MES were detected by TCD in all but two CAS. The media of MES was 71.4 with a range of 0–192.

MRI findings

Before CAS, DWI showed ipsilateral acute ischemic cerebral lesions in eight patients (11.9%). In three the lesion was single, while in six they were multiple (4–8 lesions) with a total of 35 pre-procedural ipsilateral lesions. In 11 patients (16.4%), post-procedural DWI showed new lesions. There were five patients with one lesion, two with two, three with four, and one with five lesions. A total of 26 new ischemic, hyperintense lesions were visible. Nineteen lesions evident in seven patients (10.4%) were located in the ipsilateral middle cerebral artery territory (*Figure 1*). One patient (1.5%) had one lesion in the contralateral middle cerebral artery territory. Two patients had four lesions in the posterior circulation, and one had both ipsilateral and contralateral middle cerebral artery lesions. Twenty new lesions were cortical and five were cortico-subcortical. In one patient the lesion was located in the territory of the ipsilateral lenticulostriate arteries (*Figure 2*). The size of the embolic lesions was less than 5 mm in 22 lesions, 5–10 mm in three lesions, and >10 mm in one lesion. Sixteen lesions were located in

Table 1: Baseline characteristics of patients with $\geq 70\%$ atherosclerotic stenosis of the ICA

	n (%)
No. of patients: n (%)	67 (100)
Male	55 (82.1)
Female	12 (17.9)
Mean age/range	68.3 (37–86)
Symptomatic patients	42 (62.7)
TIA/amaurosis fugax	23 (34.3)
Minor stroke	19 (28.3)
Asymptomatic patients	25 (37.3)
<i>Vascular risk factors</i>	
Diabetes	33 (49.3)
Hypertension	47 (70.1)
Hyperlipidaemia	35 (52.2)
Cigarette smoking	32 (47.8)
Coronary artery disease	22 (32.8)
Peripheral vascular disease	21 (31.3)
Contralateral carotid occlusion	16 (23.9)
Contralateral stenosis $\geq 70\%$	8 (11.9)

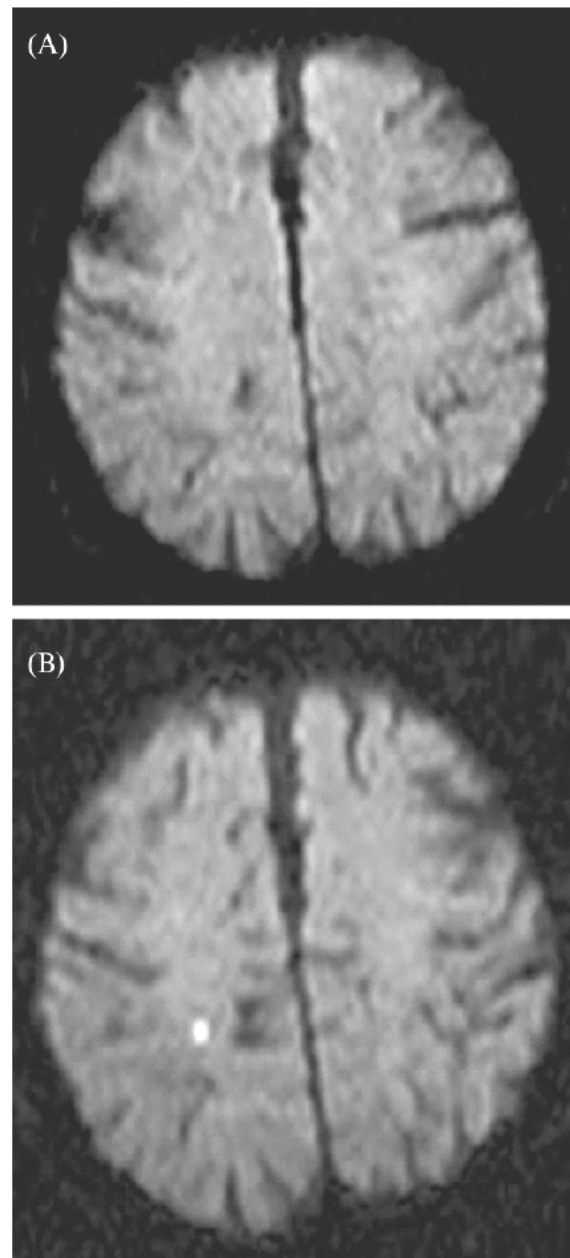


Figure 1: (A) DWI in a 76-year-old asymptomatic patient showing no ischemic lesion. (B) Following CAS, DWI shows a new ipsilateral lesion in the subcortical territory of the right middle cerebral artery

the parietal lobe, four in the temporal lobe, two in the occipital lobe, and four in the cerebellum.

Five of 25 asymptomatic patients (20%) and six of 42 symptomatic patients (14.2%) had new asymptomatic lesions. None of the three patients with TIA or the patient with minor ictus that occurred 3 weeks after the procedure, had new lesions in DWI.

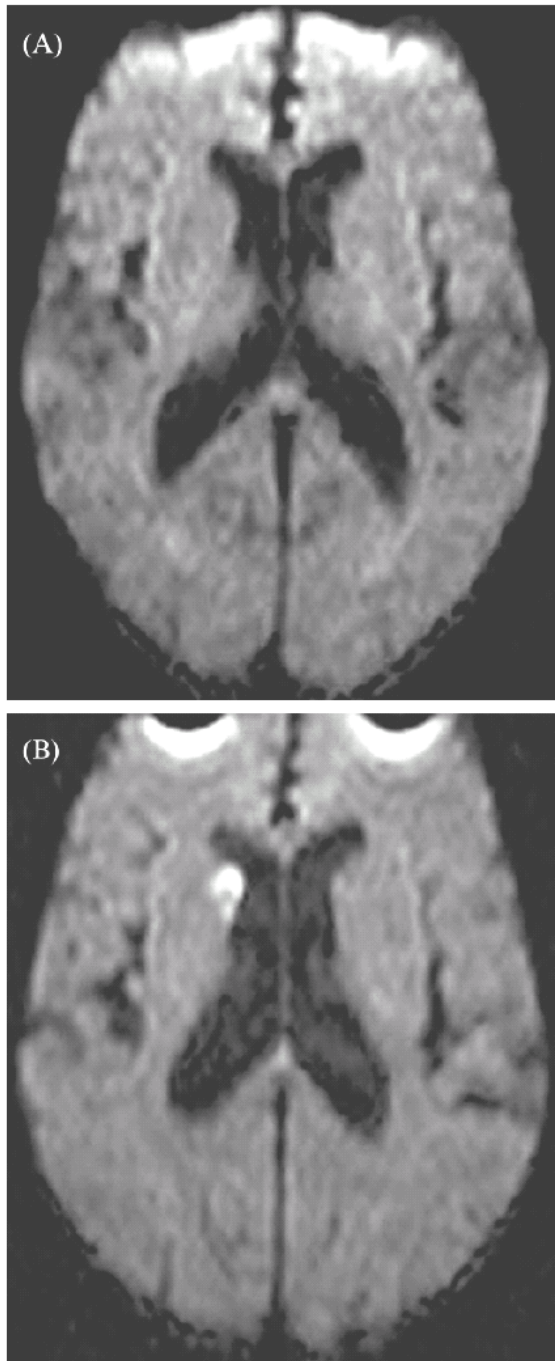


Figure 2: (A) A 71-year-old with symptomatic stenosis of the right internal carotid artery. (B) Post-procedural DWI shows a new lesion in territory of the ipsilateral lenticulostriate arteries

DISCUSSION

There is considerable evidence that distal embolization of atherosclerotic debris takes place during all CAS

procedures. Various cerebral protection devices, including filters and balloon catheters, have been developed to prevent dislodgement of debris. The results of the SAPPHIRE trial² have further increased the enthusiasm for routine use of protection devices, mainly filters^{8,9}.

The filter is designed to cross the carotid stenosis in a closed stage to be opened afterwards to collect embolic particles during the procedure. The use of a filter has advantages and disadvantages. The principal advantages include the ability to provide flow during CAS and to protect the brain from embolization. The crossing profile, the capture efficiency, the flow around and through the filter, and the size of the pores are some of the disadvantages. The size of the pore is the cornerstone of the filter. When microspheres of 15 or 50 μ are experimentally injected into dog's brain, small particles of 15 μ had no hemodynamic or neurological effects, while large particles (50 μ) caused neurological changes¹⁰. In the Coggia *et al.* series¹¹, the size of most embolic particles, many platelet or cholesterol micro thrombi, generated by carotid balloon angioplasty were less than 60 μ m. These embolic particles would have gone through the filter device, because the pore size is 110 μ . However, Ohki *et al.*¹² reported an average size of particles of 338 μ m, with a range of 120–2100 μ m. In this case, the filter would have captured all particles. This kind of discrepancy makes the importance of MES on clinical and neuropsychological grounds controversial. So much so, because there is little information about their clinical consequences, not only in the short, but also, markedly, in the long-term.

There are few studies reporting on silent cerebral ischemic lesions after CAS with or without distal cerebral protection¹⁴ and, according to the results of some series, the protective role of the filters is controversial. In the Jaeger *et al.* series^{15,16} of 69 unprotected CAS cases for ICA stenosis > 70%, 20 patients (29%) had new ipsilateral and six (9%) contralateral lesions in the post-CAS DWI study. A similar number of lesions (10 cases or 22.7%) were found in the post-CAS DWI study by Schlüter *et al.*¹⁷ after using six different types of distal cerebral protection devices.

Table 2: Angiographic characteristics of the patients

	n (%)
Left ICA stenosis	27 (40.3)
Right ICA stenosis	40 (59.7)
Ulcerated plaque	30 (44.8)
Calcified plaque	27 (40.3)
Contralateral ACA	23 (34.3)
Functioning anterior communicating artery	51 (76.1)
Functioning posterior communicating artery	29 (43.3)
Intracranial lesion	4 (6.0)
Plaque size	
<1 cm	19 (28.4)
>1 cm	46 (71.6)
Dissection post-CAS	5 (7.5)
Asymptomatic spasm	12 (17.9)

Ischemic lesions seem to be more frequent after unprotected CAS than after CE. In the Flach *et al.* series¹⁸, 15 new ischemic lesions were found in two (9%) of 23 patients and 31 in nine (43%) of 21 patients after CE and CAS, respectively. These data were in agreement with Poppert *et al.*¹⁹ findings in CAS cases done without cerebral protection, although the embolic particles during CAS resulted in smaller lesions, as demonstrated by the significantly smaller mean volume of the DWI-lesions.

In our series, DW-MRI after CAS and distal protection showed 26 new silent ischemic lesions in 11 patients (16.4%), fewer than in another series. All lesions, even though some of them were longer than 5 mm, were asymptomatic. In contrast, none of the three patients with TIA immediately after the procedure had new lesions in DWI. In three patients the lesions were found in the contralateral middle cerebral artery or posterior circulation territories. Angiography of the supra-aortic trunks, and both extra- and intracranial carotid arteries, and vertebral arteries was performed in all patients, a fact that could explain embolization in an area away from the stenosis. In fact, new DWI asymptomatic ischemic lesions after standard cerebral angiography have been reported in up to 23% of the patients in some series²⁰.

CONCLUSION

Although the use of filters for cerebral protection in CAS procedures seems safe and reduces the rate of silent cerebral ischaemic lesions, new ischemic cerebral lesions due to distal emboli could be observed in our series in 16.4% of the patients. Post-CAS DWI is mandatory to assess safety and to gather conclusions on the clinical significance of MES. Although MES are usually clinically asymptomatic, their late consequences should be tested in the long-term neuropsychologically. The moderate high incidence of MES should promote the investigation of safer techniques and devices.

REFERENCES

- 1 CAVATAS investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet* 2001; **357**: 1729–1737
- 2 Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, *et al.* Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1493–1501
- 3 Crawley F, Clifton A, Buckenham T, *et al.* Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Stroke* 1997; **28**: 2460–2464
- 4 Crawley F, Stygall J, Lunn S, *et al.* Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 2000; **31**: 1329–1334
- 5 Jordan WD, Jr., Voellinger DC, Doblar DD, *et al.* Microemboli detected by transcranial Doppler monitoring in patients during carotid angioplasty versus carotid endarterectomy. *Cardiovasc Surg* 1999; **7**: 33–38
- 6 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, *et al.* MR imaging of intravoxel incoherent motions: applications to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; **161**: 401–407
- 7 Lovblad KO, Pluschke W, Remonda L, *et al.* Diffusion-weighted MRI for monitoring neurovascular interventions. *Neuroradiology* 2000; **42**: 134–138
- 8 Hobson RW 2nd, Brott T, Ferguson R *et al.* CREST: carotid revascularization endarterectomy versus stent trial. *Cardiovasc Surg* 1997; **5**: 457–458
- 9 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
- 10 Heistadd DD. Measurement of cerebral blood flow in experimental animals with microspheres. In: *Cerebral Metabolism and Neural Function*. Williams and Wilkins, 1980: 202–211
- 11 Coggia M, Goëau-Brissonnière O, Duval JL, *et al.* Embolic risk of the different stages of carotid bifurcation balloon angioplasty: an experimental study. *J Vasc Surg* 2000; **31**: 550–557
- 12 Ohki T, Veith FJ. Critical analysis of distal protection devices. *Semin Vasc Surg* 2003; **16**: 317–325
- 13 Ohki T, Marin ML, Lyon RT, *et al.* Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential. *J Vasc Surg* 1998; **27**: 463–471
- 14 van Heesewijk HP, Vos JA, Louwerse ES, *et al.* New brain lesions at MR imaging after carotid angioplasty and stent placement. *Radiology* 2002; **224**: 361–365
- 15 Jaeger HJ, Mathias KL, Drescher R, *et al.* Diffusion-weighted MR Imaging after Angioplasty or angioplasty plus stenting of arteries supplying the brain. *Am J Neurol Res* 2001; **22**: 1251–1259
- 16 Jaeger HJ, Mathias KL, Hauth E, *et al.* Cerebral ischemia detected with Diffusion-Weighted MR Imaging after stent implantation in the carotid artery. *Am J Neurol Res* 2002; **23**: 200–207
- 17 Schlüter M, Tübler T, Steffens JC, *et al.* Focal ischemia of the brain after neuroprotected carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 1007–1013
- 18 Flach HZ, Ouhlous M, Hendriks JM, *et al.* Cerebral ischemia after carotid intervention. *J Endovasc Ther* 2004; **11**: 251–257
- 19 Poppert H, Wolf O, Resch M, *et al.* 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
- 20 Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, *et al.* Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet* 1999; **354**: 1594–1597

ORIGINAL
RESEARCH

P. Piñero
A. González
A. Mayol
E. Martínez
J.R. González-Marcos
F. Boza
A. Cayuela
A. Gil-Peralta

Silent Ischemia after Neuroprotected Percutaneous Carotid Stenting: A Diffusion-Weighted MRI Study

BACKGROUND AND PURPOSE: To assess by diffusion-weighted MR imaging (DWI) the efficacy of cerebral protection devices in avoiding embolization and new ischemic lesions in patients with severe internal carotid artery (ICA) stenosis undergoing carotid artery stent placement (CAS).

METHODS: One hundred sixty-two CASs in the extracranial ICA were performed with the use of distal filters. Mean age of the patients was 68.5 years (range, 33–96) and 122 patients (75.3%) were symptomatic. MR imaging was performed in all patients during the 3-day period before CAS, and DWI was obtained within 24 hours after the procedure. Ninety-five patients (58.6%) were monitored by transcranial Doppler ultrasonography for microemboli detection in the territory of the middle cerebral artery (MCA), ipsilateral to the vessel being treated.

RESULTS: Twenty-eight patients (17.3%) showed 58 new ischemic foci in DWI, and 13 patients (46.4%) had multiple foci. Location of new lesions was mainly in the vascular territory supplied by the treated vessel (19 patients; 67.9%), but also in the contralateral MCA (1 patient; 3.6%), and the posterior fossa (4 patients; 14.3%). A significant relationship ($P < .03$) was found between occurrence of transient ischemic attack (TIA) and appearance of new lesions. Microembolic signals (MES) were detected in 88 patients (92.6%), with no relationship between number of MES and the appearance of new ischemic foci.

CONCLUSION: New ischemic foci were observed in 17.3% of the patients undergoing neuroprotected CAS. Appearance of new ischemic lesions were only significantly related to the occurrence of TIA but not to the number of MES registered or other variables. Despite the encouraging results, the incidence of new ischemic lesions should promote research for safer techniques and devices.

Carotid angioplasty and stent placement (CAS) for severe internal carotid artery (ICA) stenosis has been introduced as a safe alternative to medical and/or surgical treatment in patients at high risk for surgical procedures and for suffering new strokes if left untreated.¹ Nevertheless, there is still concern regarding its safety because of the risk of cerebral embolization during the procedure.^{2–4} Several devices have been designed to protect against distal embolization during CAS after Theron et al⁵ first proposed the concept of cerebral protection. Despite the use of distal protection, microembolic signals (MES) are usually found when CAS is monitored with transcranial Doppler ultrasonography (TCD). Although MES are frequently of little clinical significance,^{6,7} they have the potential to produce brain ischemic lesions and consequently new neurologic symptoms. Diffusion-weighted imaging (DWI) is considered the most sensitive tool for early detection of cerebral ischemia,^{8–12} independent of its clinical relevance. The purpose of this prospective study was to evaluate the appearance of new ischemic cerebral lesions by DWI after protected CAS in patients with severe ICA stenosis and to assess their clinical significance.

Methods

Study Population

From July 2003 through January 2005, 162 consecutive patients with ICA stenosis $\geq 70\%$, according to the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) criteria,¹³ were included in the study. Symptomatic patients had transient ischemic attack (either retinal or hemispheric) or nondisabling stroke (modified Rankin Scale ≤ 2). Asymptomatic patients were included if stenosis progressed to 80% by Doppler ultrasonography examination of the supra-aortic vessels, positive microemboli were detected by TCD, hemodynamic reserve was exhausted, or silent lesions on CT/MR were documented. Exclusion criteria included intramural thrombus, excessive vessel tortuosity precluding filter use, patients with disabling stroke, and those with any contraindication for MR imaging examination. During the inclusion period, CAS was the only therapeutic procedure used for ICA stenosis in our hospital. All consecutive patients satisfying the inclusion criteria were included in this study. The study was approved by our Institutional Review Board and written consent was obtained from all patients.

Intervention Protocol

All procedures were performed by 2 experienced interventional neuroradiologists (A.G., A.M.). Angiography of the supra-aortic vessels and of both extra- and intracranial carotid and vertebral arteries was performed by using the femoral approach in all patients. ICA stenosis was measured by using the NASCET protocol. Electroencephalogram, electrocardiogram, and continuous arterial blood pressure were monitored. Hemodynamic changes, such as hypotension (decrease in systemic arterial blood pressure ≥ 30 mm Hg), bradycardia (≤ 40 bpm), asystole (cardiac arrest ≥ 5 seconds), and syncope (sud-

Received August 15, 2005; accepted after revision October 27.

From the Sections of Neuroradiology (P.P.) and Interventional Neuroradiology (A.G., A.M.), Department of Radiology; the Department of Neurology (E.M., J.R.G.-M., A.G.-P.); the Department of Neurophysiology (F.B.); and the Research Unit (A.C.), Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

Supported by grant 51/04 from the Andalusian Public Health Service, Spain.

Address correspondence to Pilar Piñero, MD, Gerardo Diego 9, P.1, 2D, 41013, Sevilla, Spain.

den loss of consciousness, usually with additional clinical features and spontaneous recovery) were recorded.

A 6F, 90-cm-long sheath catheter was positioned in the common carotid artery (CCA). For cerebral protection, 4 different types of filters were used: EPI and EZ FilterWires (Boston Scientific/Target Therapeutics, Fremont, Calif), Spider (ev3, Plymouth, Minn), and AccUNET (Guidant, Santa Clara, Calif). After crossing the ICA stenosis, the self-expanding basket-type filter of various pore sizes (80–130 μm) was deployed distal to the lesion to maintain cerebral perfusion and capture any debris liberated during the intervention.

In all patients, predilation of the ICA lesion was done by using a 3×20 -mm catheter balloon. A self-expandable stent was placed in the ICA-CCA: carotid Wallstent and NexStent (Boston Scientific/Target Therapeutics), carotid Acculink (Guidant), Precise (Cordis/Johnson & Johnson Co, Warren, NJ), or Protege (ev3). Postdilation was performed with a 5- to 6-mm balloon catheter.

An independent neurologist (E.M., J.R.G.-M., A.G.-P.) with special expertise in stroke performed neurologic examination during CAS in all patients. Neurologic examination and a Doppler ultrasonography examination of the supra-aortic vessels were done the day after the procedure and after 1, 3, 6, and 12 months.

Technique of TCD

TCD monitoring was done with an Embo-Dop (DWL, Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen, Germany). The ipsilateral middle cerebral artery (MCA) was insonated with the use of a 2-MHz probe. For practical purposes, detection of microembolic signals (MES) during the procedure was divided in 3 phases: (1) placement of the long sheath catheter in the CCA and filter-crossing and deployment, (2) angioplasty, stent placement, and filter retrieval, and (3) post-CAS 5-minute period.

Medication

Patients were on aspirin (300 mg/day) and clopidogrel (75 mg/day) at least for 3 days, and unfractionated IV heparin for 24 hours before the procedure. Oral clonazepam dipotassium, 20 mg, was used in all patients. Heparin was administered systematically before intra-arterial catheterization to maintain the activated coagulation time (ACT) between 250 and 300 seconds. Intravenous atropine was used in patients with severe bradycardia or asystole during balloon inflation. Patients were discharged on aspirin (150 mg/day) and clopidogrel (75 mg/day). After a month, clopidogrel was removed but aspirin was maintained indefinitely.

Technique of MR Imaging

Pulse Sequences. MR imaging scans were obtained in the 3 days before the procedure, and DWI 24 hours after it, using a 1.5T whole-body system (Intera, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Protocol included sagittal and transverse T1-weighted spin-echo sequences (echo time [TE], 13 ms; repetition time [TR], 539 ms; matrix 256×256 ; 2 excitations), transverse T2/proton-attenuation-weighted (TE, 110/8; TR, 3402), transverse field echo-echo-planar (TE, 23; TR, 1460; flip angle, 20), coronal fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (TE, 120; TR, 8000; TI, 2200), and 3D contrast-enhanced MR angiography of supra-aortic vessels (slab thickness, 60 mm; sections, 60; acquisition time, 46 seconds with a breath-hold of 15–20 seconds at the beginning of the acquisition). A standardized, automatic bolus injection of 0.2 mmol/kg body weight of gadopentetate dimeglumine (Magnevist) was used at a flow rate of 2.5 mL/s, followed by a saline solution flush of 30 mL, by using an MR-

Table 1: Baseline characteristics of patients

	n (%)
No. of patients	162 (100)
Men	131 (80.9)
Women	31 (19.1)
Mean age/range (y)	68.5 (33–86)
Symptomatic patients	122 (75.3)
TIA/amaurosis fugax	64 (39.5)
Minor stroke	58 (35.8)
Asymptomatic patients	40 (24.7)
Vascular risks factors	
Diabetes	79 (48.8)
Hypertension	127 (78.4)
Hyperlipidemia	99 (61.1)
Cigarette smoking	81 (50)
Coronary artery disease	53 (32.7)
Peripheral vascular disease	49 (30.2)

Note:—TIA indicates transient ischemic attacks.

compatible power injector (Spectris; Medrad, Pittsburgh, Penn). DWI was obtained with a spin-echo-planar pulse sequence (TE, 95; TR, 3562; echo-planar imaging factor, 77; field of view, 240 mm; matrix, 128×256 ; section thickness, 6.0 mm; intersection gap, 1 mm; total acquisition time, 21.4 seconds) with diffusion sensitization b values of 0 and 1000 s/mm^2 . The higher level was applied in each of the 3 main gradient directions (x, y, and z planes). Apparent diffusion coefficient (ADC) maps were obtained in all cases. In 60 patients, the post-CAS DWI examination was obtained in the coronal, sagittal, and axial planes to be more accurate in lesion detection and delineation.

Imaging Analysis. A neuroradiologist (P.P.) blinded to the procedure assessed all MR images. In the T1, T2, and FLAIR sequences, abnormalities, such as atrophy (loss of brain parenchyma, widening of sulci, distended ventricles, and thinning of gyri), leukoaraiosis (diffuse and patched areas of chronic interstitial edema and loss of myelin), lacunar lesions (ischemic lesion with diameter ≤ 15 mm in the territory of lenticulostriate, thalamoperforating, and pontine perforating).

Table 2: Angiographic characteristics of patients

	n (%)
Left ICA stenosis	70 (43.2)
Right ICA stenosis	92 (56.8)
% Stenosis (treated vessel)	
70–85	59 (36.4)
86–99	79 (48.8)
>99	24 (14.8)
% Contralateral stenosis	
<70	112 (69.1)
70–99	24 (14.8)
100	26 (16.1)
Ulcerated plaque	71 (44.1)
Calcified plaque	80 (49.4)
Functioning AcomA	122 (75.3)
Functioning PcomA	72 (47.1)
Intracranial lesion	13 (8)
Plaque	
<1 cm	48 (29.6)
≥ 1 cm	114 (70.4)
Position	
<0.5 mm	130 (80.1)
≥ 0.5 mm	32 (19.9)
Dissection post-TPA	25 (15.4)
Transient symptomatic vasospasm	42 (25.9)

Note:—ICA indicates internal carotid artery; AcomA, anterior communicating artery; PcomA, posterior communicating artery; TPA, transluminal percutaneous angioplasty.

Table 3: Microembolic signals (MES) detected in phases of carotid angioplasty and stenting (CAS) as determined by transcranial Doppler

Phase of CAS	No. of MES	
	Median	(P25–P75)
1	6	(3–11)
2	27	(13–47)
3	0	(0–1)
Total	58	(27–94)

Note:—Of 95 cases, 88 (92.6%) were positive, 7 (7.4%) were negative.

rating branches), and brain infarct (>15-mm ischemic area with a cortical or watershed distribution in the territories of anterior, middle, and posterior cerebral arteries or posterior fossa), were recorded.

On the DWI, the presence of new ischemic signals, number, size (<5 mm, 5–10 mm, >10 mm), distribution (cortical, subcortical, or both), and vascular and anatomic distribution were recorded. The results of the preprocedural and postprocedural MR imaging were compared.

Statistical Analysis

Data were analyzed with the software package SPSS (SPSS, Chicago, Ill). Absolute numbers, percentages, and median (interquartile range) were computed to describe the patient population. Categorical variables were compared by χ^2 test and Fisher exact test when appropriate. A probability value of $P < .05$ was considered significant.

Results

Demographic characteristics of the patients are shown in Table 1. Mean age was 68.5 years (age range, 33–86), and 131 patients (80.9%) were men. Symptomatic patients (75.3%) underwent the procedure at least 4 weeks after the initial symptoms, but in 16 patients (9.9%), it was done on an emer-

gency basis. One hundred four patients (64.1%) had more than 3 vascular risk factors. Seventy-one patients (43.8%) would have been considered high risk for surgery, because of heart disease (21%), vascular emergency (9.9%), surgical or radiation treatment to neck (3.7%), kidney failure (2.5%), lung failure (1.2%), high level stenosis (1.2%), or other risk factors (4.3%). Procedure was performed in the right ICA in 56.2% of the patients and in the left ICA in 43.8%. Sixty-four percent of the patients had a $\geq 85\%$ stenosis of the treated ICA. Most of the lesions were proximal, including the carotid bulb, and half of them were calcified or ulcerated. Twenty-six patients (16.1%) had an occlusion of the contralateral ICA. Other angiographic characteristics are shown in Table 2.

Procedures and Immediate Outcomes

All procedures were successfully completed in a mean time of 21 minutes (range, 8–110 minutes). Type of filter used was as follows: FilterWire EZ in 93 patients (57.4%), Spider in 41 (25.3%), FilterWire EPI in 19 (11.7%), and AccUNET in 9 (5.6%). The type of stent placed was carotid Acculink in 84 patients (51.9%), carotid WallStent in 63 (38.9%), Precise in 10 (6.1%), NexStent in 4 (2.4%), and Protege in 1 patient (0.6%). In 3 patients (1.8%), 2 stents were placed. Predilation of the stenosis was required in almost all patients (95.7%), and postdilation after stent placement in 87.7%. Transient hemodynamic changes during balloon inflation were frequent: hypotension in 77 patients (47.5%), bradycardia in 90 cases (55.6%), and asystole in 53 (32.7%). Syncope occurred in 37 patients (22.8%) without clinical consequences. Occlusion of the filter occurred in 4 patients (2.5%), and intimal dissection postangioplasty in 25 (15.4%). No major vascular access site complications were registered.

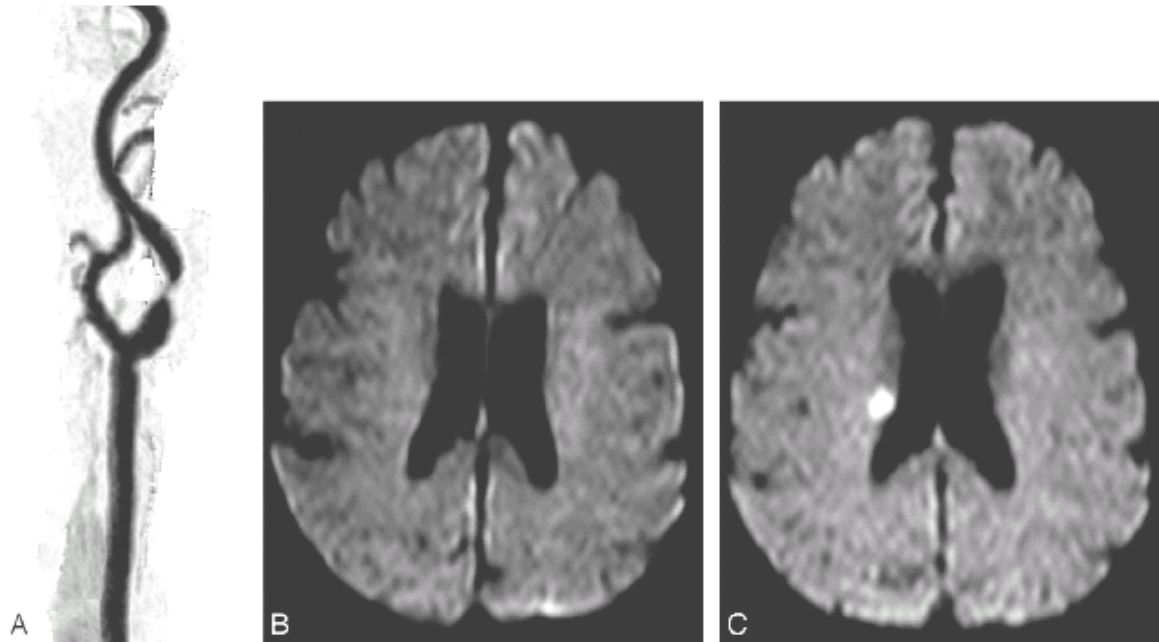


Fig 1. A, MR angiography of the right common carotid artery before carotid artery stent (CAS) placement, showing a severe stenosis of the proximal internal carotid artery. B, Diffusion-weighted image (DWI) obtained at the same time shows no abnormalities. C, DWI after CAS with a new ipsilateral lesion in the deep territory of the ipsilateral middle cerebral artery.

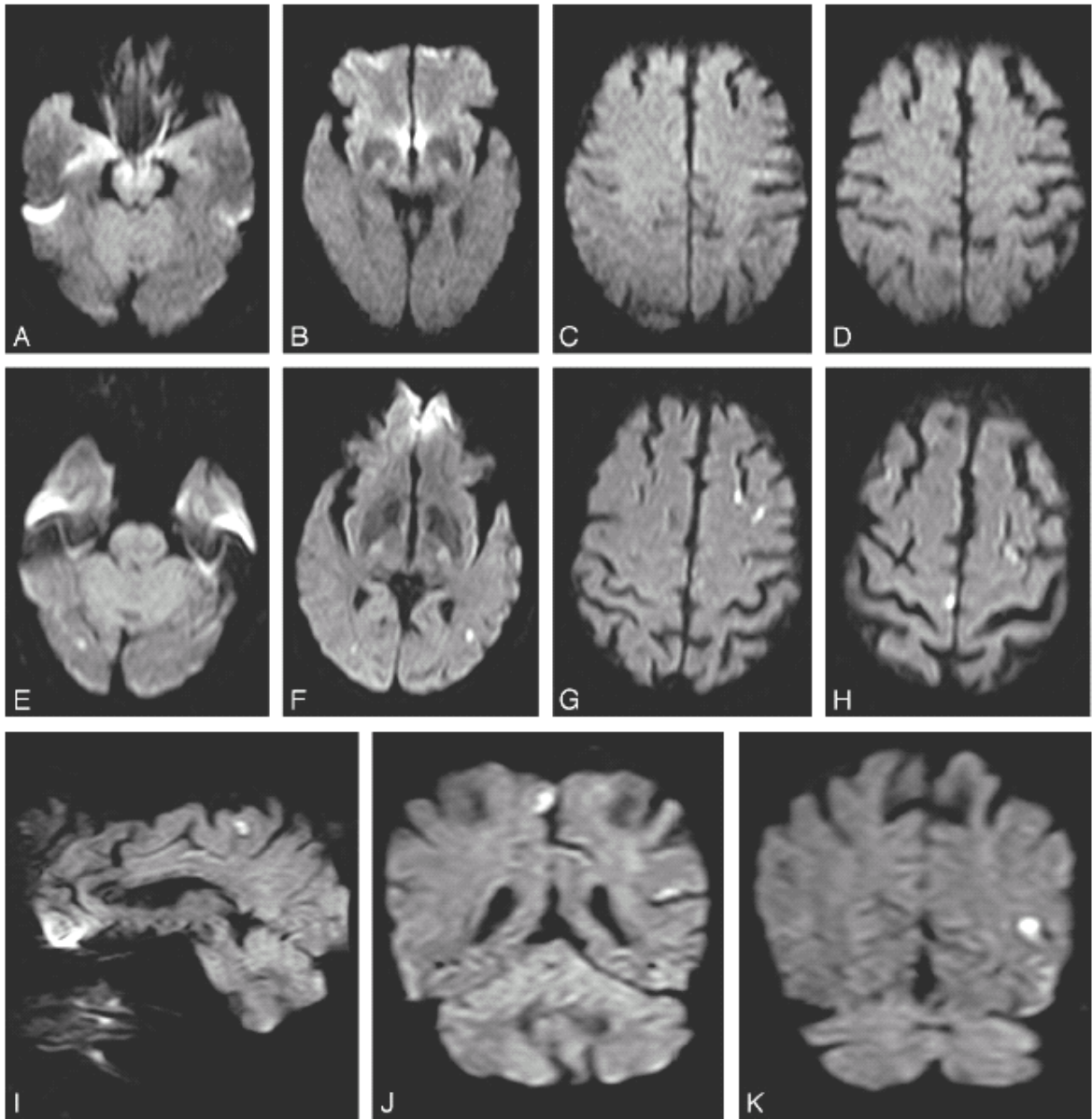


Fig 2. A–D, Normal axial diffusion-weighted image (DWI).

E–K, Post-carotid artery stent placement DWI (axial, sagittal, and coronal) with multiple and bilateral cortical new ischemic lesions in the territory of both middle cerebral artery and contralateral anterior and posterior arteries.

MES were detected in 88 of 95 procedures (92.6%) monitored by TCD, most of them during CAS and filter retrieval (Table 3). Eight patients (3.9%) developed ipsilateral transient ischemic attacks (TIA) immediately after CAS, always lasting less than 15 minutes. Seven of them had symptomatic ICA stenosis. There was 1 major ipsilateral stroke (0.6%) on the second day after the procedure, but no minor stroke, death, or myocardial infarction occurred in a 30-day period.

MR Imaging Findings

Before CAS, the T1- and T2-weighted and FLAIR sequences showed abnormalities in 146 patients (90.1%). The most fre-

quent findings were atrophy and leukoaraiosis (67.9% and 63% of the patients, respectively). Lacunar infarcts and cortical ischemic lesions were seen in 27.8% and 40.1% respectively. DWI showed ipsilateral acute ischemic cerebral lesions in 18 patients (11.1%).

After CAS, DWI showed a total of 58 lesions in 28 patients (17.3%) (Table 4). In 15 of them (53.6%), there was a single lesion (Fig 1); in 13 (46.4%) patients, there were multiple lesions (Fig 2); there were 3 patients with 2 lesions, 6 patients with 3 lesions, 2 patients with 4 lesions, 1 patient with 5 lesions, and 1 patient with 6 lesions. In 19 patients (67.9%), lesions were located in the vascular territory supplied by the treated

Table 4: Characteristics of ischemic lesions after carotid angioplasty and stenting

No. of new lesions	58 (28 patients)
No. of single lesions	15 (15 patients)
No. of multiple lesions	43 (13 patients)
Vascular distribution	
Ipsilateral MCA territory	19 (67.9)
Contralateral MCA	1 (3.6)
Posterior fossa	4 (14.3)
Contralateral MCA + posterior fossa	1 (3.6)
Ipsilateral MCA + contralateral MCA	3 (10.6)
Location	
Cortical	14 (50)
Subcortical	1 (3.6)
Cortical + subcortical	5 (17.9)
Border zone	3 (10.7)
Deep wm	3 (10.7)
Cortical + deep wm	1 (3.6)
Cortical + subcortical + deep wm	1 (3.6)
Size	
<5 mm	16 (57.1)
5–10 mm	8 (28.6)
>10 mm	3 (10.7)
<5 and >10 mm	1 (3.6)
Anatomic location	
Frontal	3 (10.7)
Parietal	12 (42.9)
Temporal	1 (3.6)
Occipital	2 (7.1)
Basal ganglia	4 (14.3)
Frontal + parietal + occipital	2 (7.1)
Parietal + occipital + basal ganglia	1 (3.6)
Cerebellum	3 (10.7)

Note.—MCA indicates middle cerebral artery; wm, white matter. Values in parentheses are percentages.

ICA. According to the location, most of them were cortical (14 patients; 50%) or cortico-subcortical (5 patients; 17.9%). The lesions were mainly smaller than 5 mm in 16 patients (57.1%) (Fig 3).

Twenty-four of the 122 symptomatic patients (19.8%), and 4 of the 40 asymptomatic patients (10%) showed new ischemic lesions ($P < .155$). We found a significant relationship between the occurrence of TIA after CAS and the appearance of new DWI lesions in 50% of these patients ($P < .03$). Lesions in TIA patients were smaller than 5 mm. The patient with the major stroke on day 2 had no new lesions in the DWI done 24 hours after CAS.

No significant relationship between the rate of new ischemic foci and several variables such as demographics, clinical presentation, vascular risk factors, plaque characteristics, and CAS-related factors, including type of stent and filter, was found.

Discussion

New ischemic lesions after CAS were detected in 17.3% of our patients. This result improves those reported in most series about detection of focal ischemia by DWI in unprotected and protected CAS.^{14–20} Only a few articles in the literature focus on the detection of cerebral ischemia after CAS by using distal protection, all done in significantly shorter series of patients. Schlüter et al¹⁴ detected new ischemic foci in 10 of 44 procedures (22.7%), and Zwenneke et al¹⁵ in 9 of 21 protected CAS (43%). Jaeger et al¹⁶ report the appearance of new lesions in 25% of 16 patients undergoing CAS with Angioguard (Cordis/Johnson & Johnson) protection. Nevertheless, we may assume that all intra-arterial procedures harbor a certain risk for em-

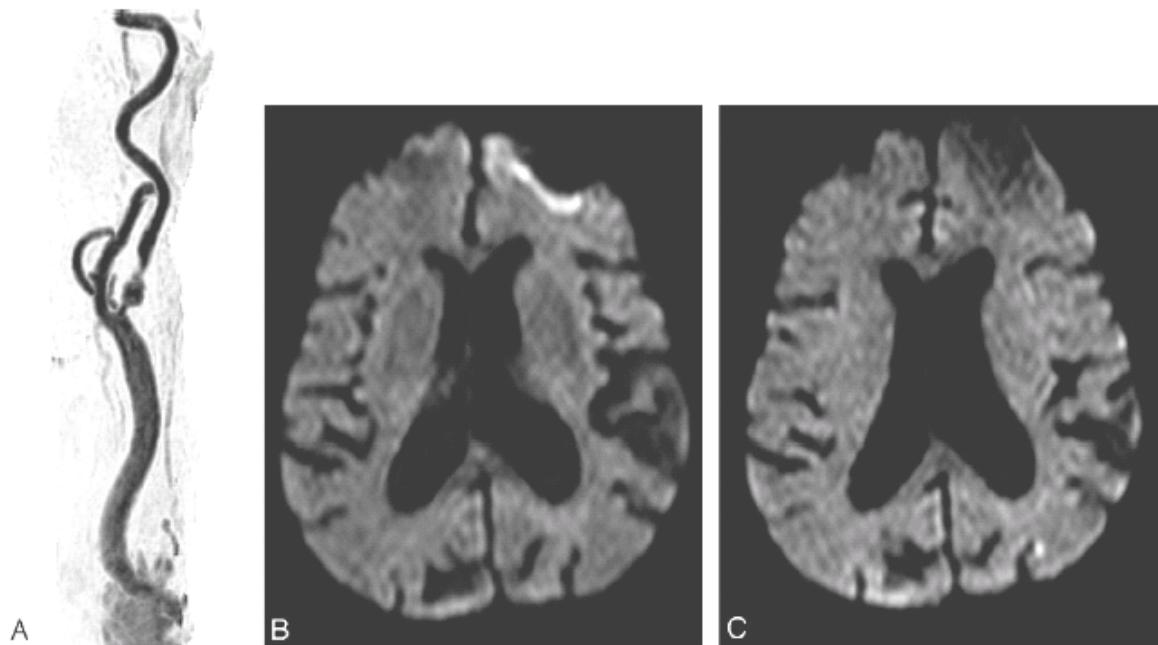


Fig 3. A, MR angiography of the right common carotid artery before carotid artery stent placement (CAS) with a tandem lesion in the proximal internal carotid artery. B and C, Diffusion-weighted image before (B) and after CAS (C), showing a new lesion <5 mm in the superficial territory of the contralateral middle cerebral artery.

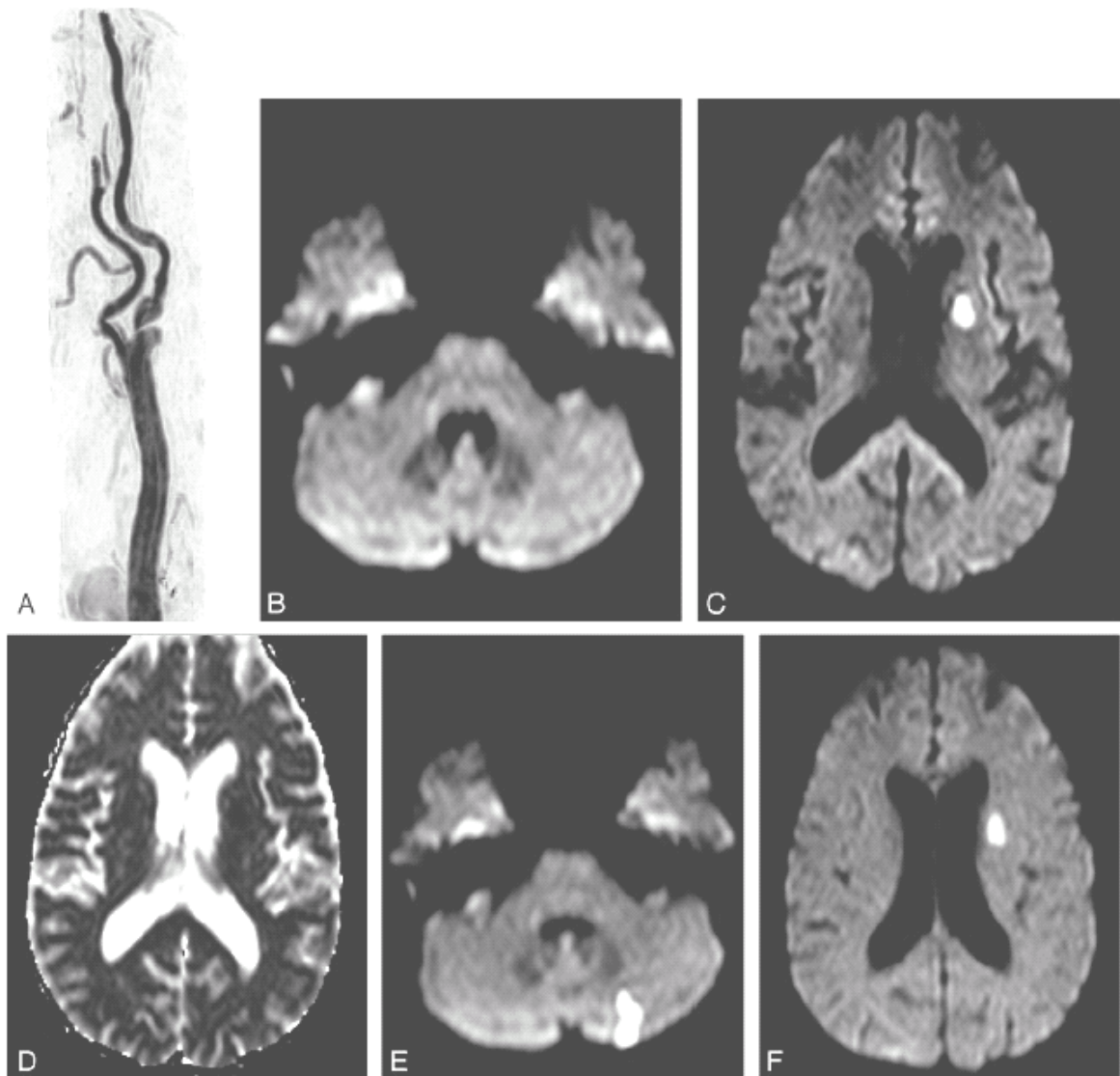


Fig 4. A, Right common carotid artery, MR angiography before carotid artery stent placement (CAS). Ulcerated stenosis of the proximal internal carotid artery (ICA).

B-D, Axial diffusion-weighted images (B and C) and apparent diffusion coefficient map (D). Before CAS, ischemic focal lesion >10 mm in the left caudate nucleus, contralateral to the treated ICA.

E and F, After CAS, a new lesion is shown in the contralateral posterior fossa.

bolism and subsequent ischemic events. Cerebral embolic events occur after various angiographic procedures, such as 4-vessel intra-arterial digital subtraction angiography (IA-DSA) and coronary angiography, mainly caused either by thromboembolism or by air embolism introduced by injection of contrast medium or catheter flushing.^{21,22} Bendzus et al²³ were the first to report DWI as the method for detecting silent embolism after 100 consecutive cerebral angiographies. They found new lesions in 23 patients, all of them without new neurologic deficit. In a recent study by the same author, a significant reduction of these ischemic events was demonstrated with the use of heparin and air filters.²⁴ Some of the new lesions may appear in the territory contralateral to the target artery or in the posterior fossa (Figs 4 and 5). If we

exclude in our study the patients with new lesions in the posterior fossa and contralateral MCA territory attributable to the 4-vessel angiography, the percentage of new ipsilateral ischemic lesions should be reduced to 22 patients (13.6%).

The main advantages of using a filter include the ability to provide flow during CAS and to protect the brain from embolization. Among the caveats are the larger crossing profile of the devices, the lower flexibility and torquability, the risk of microembolization because of flow around and through the filter, the bad apposition in tortuous vessels, and the pore size. Coggia et al²⁵ detected particulate emboli after each stage of 5 ex vivo angioplasty procedures. The size of most particles was less than $60 \mu\text{m}$. As the mean diameter of the pore in the filters commonly used is around $100 \mu\text{m}$, those small particulate

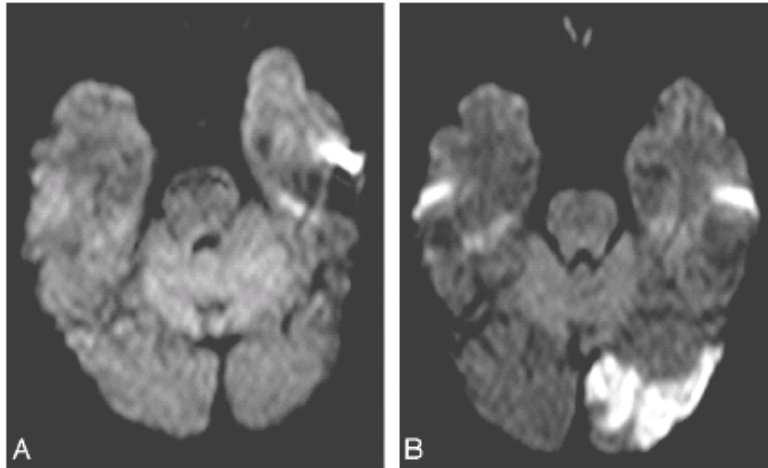


Fig 5. A, Normal diffusion-weighted image before carotid artery stent placement.

B, After a successful procedure, a new ischemic cortical lesion >10 mm is seen in the contralateral posterior artery territory.

would be able to pass through the filter device to be trapped by cerebral capillaries and cortical arteries. In fact, findings from another *in vitro* study proved that embolic material can be found distal to all 4 types of filtering cerebral protection devices studied.²⁶ However, the particulate embolic material found by Ohki et al² during experimental CAS had an average size of 338 μm , with a range of 120 to 2100 μm . That material would have been retained in the filter, avoiding distal embolization. They did not include intimal strips, which are supposed to be the most potentially dangerous embolic constituents.³ We should consider the pore size as a factor to be highlighted, but not the only one. The difficulty in apposition of the filter to the wall in tortuous vessels, the dislodgement of material during its deployment because of its larger crossing profile and lower flexibility or during its retrieval seem to be as important as the size of the pores in the appearance of ischemia related to embolization and should lead to future studies to facilitate device improvements.

The efficacy of the filter can be assumed according to our results, in that the overall 30-day morbidity/mortality was only 4% (TIA in 8 patients and 1 major stroke occurring the second day after CAS, as a result of severe induced hypotension). Fifty percent of the patients with TIA had new ischemic foci after the procedure, showing a strong association between the appearance of new ischemic lesions and the occurrence of TIA post-CAS ($P < .03$).

The clinical consequences of the new ischemic lesions after protected CAS have not been properly evaluated. In our series, only 4 TIA could be related to new ischemic lesions; all others were clinically silent. Although some MES were detected during the unprotected phases of the CAS, most of them were recorded by TCD once the filter had been fully deployed. Because of the size of the pores, we must assume that most of the detected emboli should correspond to small fibrin and platelet aggregates less than 100 μm in size and clinically irrelevant.^{19,20,24,27} However, despite the high tolerance of the brain for microembolization in the acute setting, even small plaque fragments may cause subtle neurologic dysfunction in late follow-up, as shown after examination of the fragments released by *ex vivo* carotid angioplasty and injection into rats.²⁸

Several studies have pointed out the effect of carotid endarterectomy (CE) and CAS on cognitive function.^{7,29} Neuro-

psychological deficit has been relatively common and is likely to be related to the number of microemboli. In some series, a higher rate of MES was found in CAS patients, though no significant differences in neuropsychological deficit were found, after a 6-month interval, between CE and CAS.⁷ However, series comparing the real lesional load detected in DWI and the neuropsychological consequences in the short- or long-term after the procedure, providing valuable information on the clinical consequences of the lesions, has not yet been published.

Conclusion

The use of filters seems safe and able to reduce the morbidity rate. In any case, new lesions were observed in 17.3% of our patients, and a strong correlation was found between lesion appearance and occurrence of TIA after the procedure. No relationship was found between number of MES detected and appearance of new lesions on DWI. The lower percentage compared with other series, including those of diagnostic angiography, allows us to suggest that neuroprotection is effective. DWI findings are in general clinically silent. The biologic significance and the prognostic value of signal intensity abnormalities in pre-CAS and post-CAS DWI remain uncertain. Neuropsychological outcome may prove to be a subtler test of ischemic insult. In any case, the still-high incidence of new DWI lesions and MES should promote the investigation of safer techniques and devices in CAS.

References

1. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493–501
2. Ohki T, Marin ML, Lyon RT. *Ex vivo* human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential. *J Vasc Surg* 1998;27:463–71
3. Manninen HI, Rasanen HT, Vanninen EL, et al. Stent placement versus percutaneous transluminal angioplasty of human carotid arteries in cadavers in situ: distal embolization and findings at intravascular US, MR imaging and histopathological analysis. *Radiology* 1999;212:483–92
4. Jordan WD, Voellinger DC, Doblar DD, et al. Microemboli detected by transcranial Doppler monitoring in patients during carotid angioplasty versus carotid endarterectomy. *Cardiovasc Surg* 1999;7:33–38
5. Theron JG, Payelle GG, Coskun O, et al. Carotid artery stenosis: Treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 1996;201:627–36
6. Crawley F, Clifton A, Buckenham T, et al. Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Stroke* 1997;28:2460–64
7. Crawley F, Stygal J, Lunn S, et al. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 2000;31:1329–34
8. Löyblad K, Laubach H, Baird AE, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1061–66
9. Beauchamp NJ, Ulug AM, Passe TJ, et al. MR diffusion imaging in stroke: review and controversies. *Radiographics* 1998;18:1269–85
10. Beauchamp NJ, Barker PB, Wang PY, et al. Imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology* 1999;212:307–24

11. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attacks: correlation clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-37
12. Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:77-83
13. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53
14. Schlüter M, Tübler T, Steffens JC, et al. Focal ischemia of the brain after neuroprotected carotid artery stenting. *JACC* 2003;42:1007-13
15. Zwenneke H, Ouhlous M, Hendriks J, et al. Cerebral ischemia after carotid intervention. *J Endovasc Ther* 2004;11:251-57
16. Jaeger H, Mathias K, Drescher R. Clinical results of cerebral protection with a filter device during stent implantation of the carotid artery. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001;24:249-56
17. Jaeger H, Mathias K, Hauth E, et al. Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR imaging after stent implantation in the carotid artery. *AJNR* 2002;23:200-07
18. Löyblad KO, Pflüschke W, Remonda L. Diffusion-weighted MRI for monitoring neurovascular interventions. *Neuroradiology* 2000;42:134-38
19. Poppert H, Wolf O, Resch M, et al. 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;251:1198-203
20. van Heesewijk HP, Vos JA, Louwerse ES, et al. New brain lesions at MR imaging after carotid angioplasty and stent placement. *Radiology* 2002;224:361-65
21. Ammann P, Brunner-La Rocca HP, Angehrn W, et al. Procedural complications following diagnostic coronary angiography are related to the operator's experience and the catheter size. *Cathet Cardiovasc Interv* 2003;59:13-18
22. Khan M, Schmidt DH, Bajwa T, et al. Coronary air embolism: incidence, severity, and suggested approaches to the treatment. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;36:313-18
23. Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, et al. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet* 1999;354:1594-97
24. Bendzus M, Koltzenburg M, Bartsch AJ. Heparin and air filters reduce embolic events caused by intra-arterial cerebral angiography. *Circulation* 2004;110:2110-15
25. Coggia M, Goëau-Brissonnière O, Duval JL, et al. Embolic risk of the different stages of carotid bifurcation balloon angioplasty: an experimental study. *J Vasc Surg* 2000;31:550-57
26. Müller-Halsbeck S, Jahnke T, Liess C, et al. In vitro comparison of four cerebral protection filters for preventing human plaque embolization during carotid interventions. *J Endovasc Ther* 2002;9:793-802
27. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet* 2003;361:1241-46
28. Rapp J, Pan X, Sharp F, et al. Atheroemboli to the brain: size threshold for causing acute neuronal cell death. *J Vasc Surg* 2000;32:68-76
29. Wolf O, Heider P, Heinz M. Frequency, clinical significance and course of cerebral ischemic events after carotid endarterectomy evaluated by serial diffusion-weighted imaging. *Eur J Endovasc Surg* 2004;27:167-71

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN.

6.1 Eficacia clínica de la ASC con neuroprotección.

El resultado clínico en los pacientes de nuestras series iguala, y en algunos casos mejora ostensiblemente, los obtenidos en los estudios SAPPHIRE (25), SPACE (27) y EVA-3S (29), así como los de series recientes con diseño metodológico similar (96-105). Son varios los factores que, sometidos a un continuo desarrollo y mejora, propician lo que podríamos considerar una “evolución hacia la excelencia” del procedimiento de ASC:

1. Técnica: uso de materiales (stents, sistemas de protección) en proceso continuo de mejora en diseño y operabilidad.
2. Tratamiento: anticoagulación, doble antiagregación, estatinas, protección renal, seguimiento estricto, control de reestenosis.
3. Simplificación del procedimiento: perfeccionamiento del aprendizaje de los profesionales neurólogos e intervencionistas, basado en la experiencia.
4. Auditoría: profesionales y procedimientos sometidos a control periódico estricto mediante auditorías por parte del Servicio de Neurología.
5. Creación de Unidades de intervención en Ictus.
6. Desarrollo de protocolos: con el fin principal de detectar, evitar y tratar las complicaciones de la ASC.

Cada uno de estos puntos contribuye a la mejora de resultados y a establecer claras diferencias de morbimortalidad entre la ASC realizada sin protección y la realizada con uso de sistemas protectores. Una reciente revisión de la literatura sobre este tema y los resultados de un registro global sobre stenting carotídeo así lo demuestran (106,107).

La cateterización del arco aórtico y sus ramas, sobre todo en pacientes de mayor edad y con vasos tortuosos, es la causa de uno de cada cuatro ictus durante el procedimiento (108), y de hasta el 50% de los ictus incapacitantes en otras series (109). El ascenso de la curva de aprendizaje va paralelo a la disminución del tiempo empleado para el procedimiento y de las complicaciones. Se ha referido que serían necesarias unas 200 ASCs para reducir la tasa de ictus a $< 2\%$ y la de ictus y muerte a $< 4\%$ (110,111). Nuestro centro cuenta con una larga experiencia en la realización de ASCs, iniciándose en 1991 la realización de angioplastias carotídeas con balón. La curva de aprendizaje de nuestro grupo neurointervencionista en la realización de ATPs/ASCs sobre estenosis sintomáticas, obtenida sobre estos 17 años desde la realización de la primera ATP, relacionando porcentaje de complicaciones con número de procedimientos realizados, sigue la tendencia esperada y similar a otros grupos, con ascenso en el número de complicaciones en la primera etapa de práctica, y un descenso paulatino hasta alcanzar el mínimo (2,61%) en el 2008 (**figura 16**).

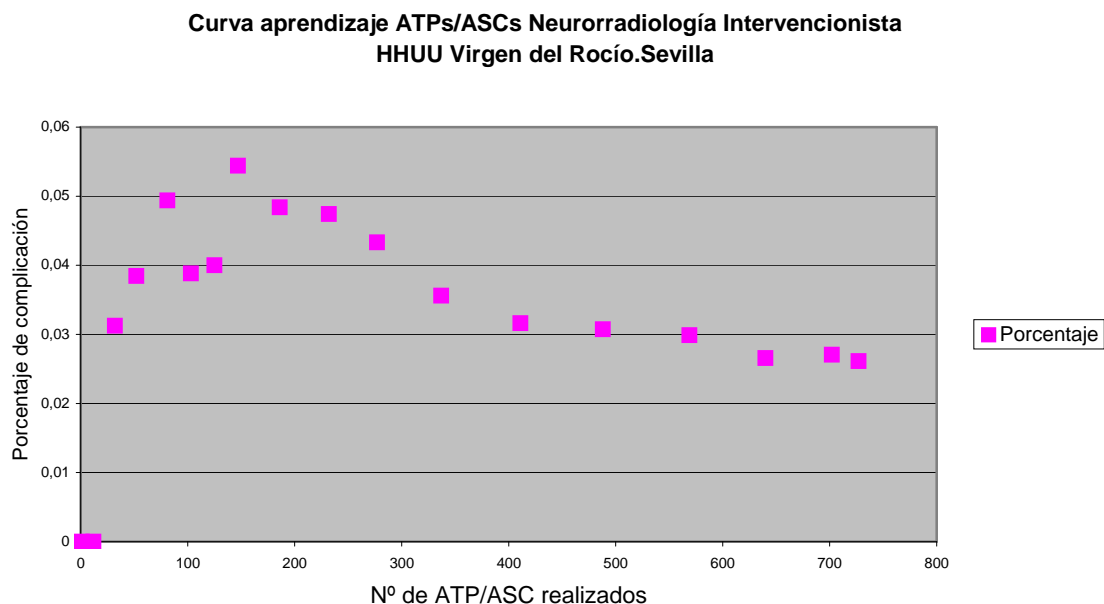


Figura 16: Curva de aprendizaje en la realización de ATPs/ASCs por la Unidad de Neurorradiología Intervencionista de los HHUU Virgen del Rocío de Sevilla (1991-2008) en pacientes con estenosis sintomáticas de la ACI. Se observa una pendiente de ascenso rápido en el número de complicaciones, hasta un máximo de 5,44% tras las primeras 150 ATPs realizadas, y un descenso paulatino y constante posterior, hasta el mínimo registrado hasta el momento (2,61%), tras 727 procedimientos, en el 2008.

La creación de un equipo multidisciplinar para el diagnóstico y tratamiento de la patología cerebrovascular que incluye a la Unidad de Neurorradiología Intervencionista y a la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología de nuestro Hospital promovió el desarrollo del procedimiento con la colocación de stents y el uso de sistemas de protección. En este momento se contabilizan más de 900 ASCs realizadas, a un ritmo actual de más de 100 anuales (**figura 17**).

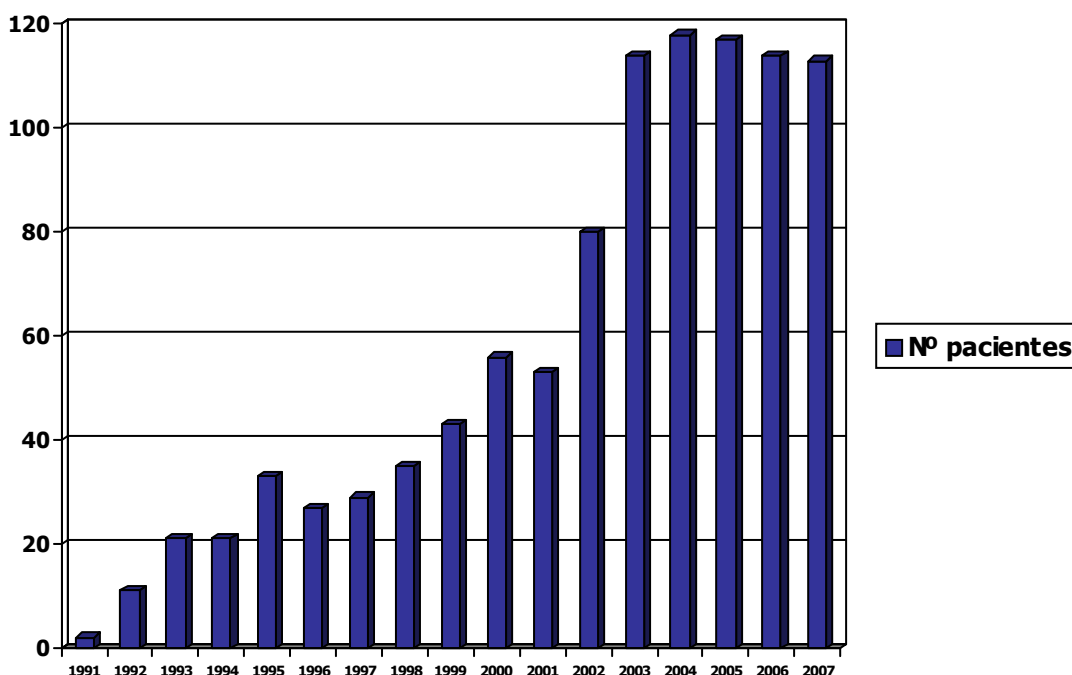


Figura 17: Relación del número de ATPs/ASCs realizadas por año por la Unidad de Neurorradiología Intervencionista de los HHUU Virgen del Rocío de Sevilla entre los años 1991 y 2007.

En nuestros pacientes no se encontró relación estadísticamente significativa entre la aparición de complicaciones isquémicas periprocedimiento y variables demográficas, presencia de factores de riesgo vascular o características angiográficas de la estenosis tratada o de la ACI contralateral. Diversos autores han asociado factores como DM con mal control glucémico (fracción de Hemoglobina glicosilada HbA1>7) (111), edad > 80 años (31,112), estenosis u oclusión carotídea contralateral (112,113), o tipo de placa (morfología, estructura) (112,114-116), con un mayor riesgo durante la ASC. La mayor ecolucencia de la placa también ha sido relacionada (115), aunque estudios recientes contradicen este dato (117).

6.2 Hallazgos en Neuroimagen: Imagen potenciada en Difusión.

Cabe destacar en este punto que en el 36,4% de los pacientes del primer estudio y en el 32,1% del segundo que mostraron nuevas lesiones en la IPD tras la ASC, éstas se localizaron en el territorio de la ACM contralateral a la ACI tratada y/o en fosa posterior. En ausencia de comunicaciones vasculares anómalas en estos pacientes, esto nos lleva a asumir que el fenómeno de embolización se produce en todos los procedimientos endovasculares, incluidos los diagnósticos, y que son la manipulación y la inyección de contraste o suero durante la angiografía con sustracción digital de los TSA y de cada vaso individualmente (que se realizan siempre antes de cada ASC), los que justifican la presencia de lesiones en territorios distantes a la zona estenótica (**figura 18**).

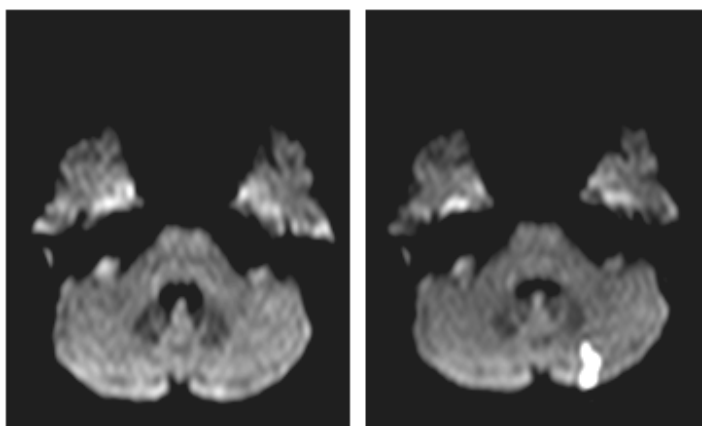


Figura 18: IPD de un mismo paciente antes y después de la ASC. La imagen de la izquierda no muestra alteraciones. A la derecha, se aprecia una lesión isquémica de nueva aparición y más de 10 mm de diámetro máximo en la periferia del hemisferio cerebeloso izquierdo.

Bendus y su grupo fueron los primeros en describir mediante la IPD la presencia de lesiones cerebrales secundarias a la embolización distal durante la angiografía diagnóstica en 100 pacientes (56), así como la reducción en su número con el uso de heparina y filtros de aire (118). En condiciones ideales en las que pudiéramos excluir las lesiones atribuibles al procedimiento angiográfico diagnóstico previo en nuestros pacientes, y contabilizáramos sólo aquellas debidas al procedimiento de ASC, el porcentaje de pacientes con lesiones isquémicas de nueva aparición quedaría reducido al 13,6% en la segunda de nuestras series.

6.3 Factores relacionados a la embolización y significación de las lesiones cerebrales secundarias.

Edad.- La edad media de los pacientes incluidos en nuestros estudios fue de 68,3 y 68,5 años respectivamente, incluyendo a un 5,5% de octogenarios, considerados pacientes de alto riesgo para cirugía por algunos estudios multiinstitucionales, o por el ensayo SAPPHIRE. El ensayo CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial) (32) se inició en el 2001 para comparar la eficacia de la EC y la ASC en pacientes sintomáticos y asintomáticos valorando la tasa de ictus, infarto de miocardio y muerte en el periodo de 30 días posterior al procedimiento, y el ictus ipsilateral en el periodo de seguimiento. Aún en marcha y a la espera de resultados en un amplio número de pacientes, podemos predecir que este estudio no responderá a la eterna cuestión de qué método es más eficaz, ya que en la serie recogida hasta ahora predomina con mucho el número de pacientes asintomáticos. De su trabajo sin embargo se han publicado recientemente resultados interesantes en relación a la influencia de la edad en una serie de 749 de sus pacientes, en los que se indica una proporción creciente de ictus y muerte con la edad ($p=0.0006$), que llega a ser del 12,1% en pacientes mayores de 80 años (31).

En relación a los hallazgos en IPD tras el procedimiento, Kastrup et al (119) informan en una de sus series más recientes de una reducción significativa de la incidencia de nuevas lesiones en IPD con el uso de filtros, que sin embargo no se cumple en el grupo de pacientes de más de 75 años, para los cuales por tanto, el efecto beneficioso del empleo de filtro no quedaría demostrado.

Aunque el grupo de pacientes mayores de 80 años era poco representativo en nuestras series, no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa que relacionara la edad con la aparición de complicaciones post-procedimiento o con una mayor tasa de lesiones en la IPD.

Sexo.- Estudios recientes informan del mayor riesgo en las mujeres con estenosis sintomática de la ACI de sufrir complicaciones perioperatorias durante la EC, así como del menor beneficio a corto plazo que obtienen de la misma en comparación a los hombres (120). Las razones que explicarían este aumento de riesgo son aún especulativas. Se postula con que las diferencias en el tamaño y/o en la anatomía de la ACI en las mujeres hacen más difícil la intervención o llevan a una mayor incidencia de trombosis carotídea.

En nuestro centro han sido realizados 893 procedimientos de recanalización de la ACI por vía endovascular hasta Diciembre de 2007, que incluyen ATP, ASC sin sistema de protección y ASC con uso de filtro distal. Mostramos las tablas de morbimortalidad a los 30 días en los grupos de pacientes con estenosis sintomáticas y asintomáticas divididos según el procedimiento empleado (**tablas 4 y 5**), donde cabe resaltar la disminución de los casos de ictus mayor en el grupo de ASC con uso de filtro en relación a la ASC sin protección y la ATP.

Un total de 192 procedimientos se realizaron a mujeres, en el 83,9% de los casos con estenosis sintomática. En un 63,5%, se realizó ASC con filtro distal (**tabla 6**). Comparativamente, se observa una práctica ausencia de complicaciones graves en las mujeres, salvo una muerte en el grupo de ASC con filtro, siendo el

AIT el único evento postprocedimiento registrado, resultando los valores similares a los registrados en el grupo total de enfermos asintomáticos.

Tabla 4. ESTENOSIS CAROTÍDEAS SINTOMÁTICAS. n=722. Edad 66 (33-84). Hombres= 561 (77,7%)				
evento	ATP (142) n (%)	ASC (132) n (%)	ASC filtro (448) n (%)	TOTAL (722) n (%)
1. AIT	5 (3,5)	6(4,6)	20 (4,5)	31 (4,3)
2. Ictus menor	1 (0,7)	2 (1,5)	2 (0,4)	5 (0,7)
3. Ictus mayor	4 (2,8)	3 (2,3)	1 (0,2)	8 (1,1)
4. Muerte	0 (0)	2 (1,5)	4 (0,9)*	6 (0,8)*
3+4	4 (2,8)	5 (3,8)	5 (1,1)	14 (1,9)

Tabla 4: Morbimortalidad a los 30 días en pacientes sometidos a recanalización endovascular de la ACI con estenosis sintomática. ATP: Angioplastia Transluminal Percutánea. ASC: Angioplastia con colocación de Stent. AIT: Accidente Isquémico Transitorio. *: 1 paciente con ictus invalidante.

Tabla 5. ESTENOSIS CAROTÍDEAS ASINTOMÁTICAS. n=171. Edad 65 (40-86). Hombres= 140 (82%)				
evento	ATP (8) n (%)	ASC (24) n (%)	ASC filtro (139) n (%)	TOTAL (171) n (%)
1. AIT	1 (12,5)	0(0)	5 (3,5)	2 (1,8)
2. Ictus menor	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
3. Ictus mayor	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	1 (0,6)
4. Muerte	0 (0)	0 (0)	2 (1,4)	3 (1,2)
3+4	0 (0)	0 (0)	3 (2,1)	4 (1,8)

Tabla 5: Morbimortalidad a los 30 días en pacientes sometidos a recanalización endovascular de la ACI con estenosis asintomática. ATP:Angioplastia Transluminal Percutánea. ASC: Angioplastia con colocación de Stent. AIT: Accidente Isquémico Transitorio.

Tabla 6. ESTENOSIS CAROTÍDEAS EN MUJERES. n=192. Edad 65 (41-86). Sintomáticas= 161 (83,9%)				
evento	ATP (8) n (%)	ASC (24) n (%)	ASC filtro (139) n (%)	TOTAL (171) n (%)
1. AIT	0 (0)	2 (6,5))	6 (4,9)	8 (4,2)
2. Ictus menor	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)
3. Ictus mayor	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4. Muerte	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,5)
3+4	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,5)

Tabla 6: Morbimortalidad a los 30 días en pacientes mujeres sometidas a recanalización endovascular de la ACI. ATP:Angioplastia Transluminal Percutánea. ASC: Angioplastia con colocación de Stent. AIT: Accidente Isquémico Transitorio.

Estos resultados son superponibles a los observados en el subgrupo de mujeres de los estudios objeto de esta tesis, en las que no se demostró tampoco relación significativa alguna entre la aparición de lesiones en la IPD posterior al tratamiento endovascular y el sexo femenino.

Factores de riesgo vascular.- Los factores de riesgo predominantes en nuestros pacientes son comparables en frecuencia a los referidos en las series más amplias que relacionan los factores de riesgo vascular y la incidencia de ictus en la población general (121-123). Un 64% del total de pacientes del segundo estudio reunían más de tres factores de riesgo, lo que según se describe en la literatura supone un aumento significativo del riesgo a padecer un ictus. En nuestras series no encontramos correlación estadísticamente significativa entre la presencia de factores de riesgo vascular agrupados y la aparición de complicaciones clínicas y/o lesiones isquémicas focales en la IPD tras el procedimiento.

Clínica de presentación.- Los síntomas nos alertan de la presencia de una probable enfermedad carotídea de base y nos sirven de punto de partida para valorar pronóstico y plantear tratamiento. Nuestra serie presentó un porcentaje superior de pacientes sintomáticos en relación a la mayoría de trabajos publicados sobre la cuestión (5,25,94,96), y similar al del grupo presentado por Jaeger et al en 2002 (124).

Este porcentaje superior de pacientes sintomáticos en nuestros trabajos viene justificado en parte por ser el tratamiento endovascular el único electivo hasta el momento en nuestro hospital, lo que permite englobar a prácticamente todo tipo de

pacientes subsidiarios de tratamiento (incluidos un 44% de pacientes considerados de alto riesgo para cirugía).

La presencia de sintomatología previa no demostró relación con la aparición de complicaciones clínicas tras el procedimiento en un periodo de 30 días. Esto nos permite reafirmarnos en que el uso del tratamiento endovascular con sistemas de protección distal no es inferior a la EC en la prevención del ictus, muerte o infarto de miocardio, tal y como ya apuntó el estudio SAPPHERE. Nuestros estudios además añaden la ausencia de correlación significativa entre la presencia de síntomas previos y la aparición de nuevos focos de isquemia silente en la IPD. Kastrup et al señala en un reciente trabajo una menor proporción de lesiones isquémicas en IPD en pacientes sintomáticos con el empleo de filtros distales (119).

Esto indicaría, en primer lugar, que los pacientes con estenosis sintomática no son en realidad más susceptibles a la emisión de émbolos durante el procedimiento, sean éstos sintomáticos o silentes, y segundo que la eficacia de los sistemas de protección distal es similar entre el grupo de pacientes asintomáticos y sintomáticos, lo que no debería frenar su uso en este último grupo.

Características angiográficas de la placa.- Los datos obtenidos de los ensayos NASCET y ECST muestran que el tamaño de la placa y el grado de estenosis son indicadores importantes del riesgo de ictus asociado a la estenosis carotídea. Sin embargo, esta información no parece suficiente para predecir de manera fidedigna el riesgo de padecer ictus recurrentes. Existen otros indicadores de la placa implicados en la vulnerabilidad de la misma.

Estudios recientes sobre análisis bioquímicos y de imagen han identificado algunas de las características que reflejan vulnerabilidad de la placa. Entre ellas se incluyen la remodelación externa (125), presencia de hemorragia intraplaca, inflamación (126), alteración importante del flujo alrededor de la placa, adelgazamiento y ulceración (127), o movimiento anormal de la placa (128). Estas placas inestables situarían al paciente en riesgo de episodios isquémicos impredecibles, convirtiéndolos en idóneos para tratamiento preventivo a largo plazo, que incluiría terapia antiplaquetaria.

En nuestros trabajos, la ultrasonografía de TSA se indicó como prueba inicial de diagnóstico de estenosis carotídea y preliminar a la realización de angioplastia, y posteriormente a la misma en las revisiones periódicas llevadas a cabo por la Unidad de Ictus. Ni el estudio ultrasonográfico ni la RM realizados a cada paciente incluyó como objetivo la caracterización de la placa, por lo que no tiene cabida en esta tesis intentar establecer una relación entre la composición de la misma y el resultado clínico o de imagen. En cualquier caso, no se demostró que la presencia de ulceración (factor claramente definido de vulnerabilidad de la placa y presente en aproximadamente el 45% de nuestros pacientes) tuviera una relación directa con la aparición de complicaciones durante o tras la ASC ni con la presencia de mayor tasa de lesiones isquémicas focales en la IPD.

Clínica posterior al procedimiento.- Varios autores han descrito la relación existente entre la aparición de nuevas lesiones en la IPD y episodios clínicos reversibles, como la AGT o el AIT, incluso en aquellos pacientes que no han sido sometidos a tratamiento endovascular, correlacionando los hallazgos con la

duración, perfil clínico y causa del cuadro (89,129-131). Rovira y su grupo describieron la aparición de lesiones en un 67% de un total de 58 pacientes examinados a los 10 días de la instauración de un AIT, demostrándose una correlación directa entre la aparición de lesiones y la duración del cuadro hasta las 6 horas (130). Crisostomo describe que la duración de la sintomatología igual o superior a 1 hora, y la aparición de déficit motor o afasia son variables correlacionadas de forma independiente con la aparición de lesiones en la IPD en el contexto de un AIT. La combinación de los tres factores fue 100% específica para una anomalía en la IPD (89).

Nuestros pacientes con AIT fueron escasos en número y presentaban el antecedente definido del procedimiento endovascular al que fueron sometidos. Asimismo, la valoración con IPD se limitó al periodo de 24 horas posteriores al tratamiento, y se enfocó fundamentalmente a evaluar la eficacia del filtro protector.

Parece demostrarse por tanto que en una entidad asumida como clínicamente reversible como el AIT, existe daño isquémico cerebral valorable hasta en la mitad de los casos. Sería planteable para futuras investigaciones valorar el comportamiento a corto o medio plazo de las lesiones visualizadas en entidades menores como el AIT o aquellas observadas tras angioplastia carotídea y que cursan asintomáticas, su posible traducción clínica y los factores predictores de su evolución. Coutts describe en un trabajo reciente que los pacientes con ictus menor y AIT también presentan riesgo de mostrar nuevas lesiones en la RM de seguimiento al mes, que aunque inferior al presentado por pacientes con ictus mayor, es del 10% superior al paciente control. Estas lesiones resultan ser en un 50% de las ocasiones asintomáticas. Asimismo define que los pacientes con

múltiples lesiones en el estudio base tienen un riesgo superior de presentar nuevas lesiones (131).

Nuestro grupo se plantea como línea de trabajo en un futuro inmediato ampliar la evaluación a medio plazo del comportamiento en imagen de estas lesiones “silentes” tras la ASC y su implicación en la evolución clínica del paciente.

Significación de las lesiones isquémicas de nueva aparición tras la ASC.

Como queda reflejado en los resultados, la mayoría de pacientes que mostraron lesiones en la IPD tras el procedimiento cursaron asintomáticos. Creemos sin embargo que las consecuencias clínicas de estas nuevas áreas de isquemia tras la ASC no han sido evaluadas adecuadamente hasta ahora. A pesar de la alta tolerancia demostrada por el cerebro a la microembolización, incluso pequeños fragmentos de placa pueden ser causantes de una disfunción neurológica sutil en el seguimiento tardío. Recientemente se viene cuestionando por diversos autores la relación causal y la implicación que la isquemia producida por émbolos y/o la alteración de la hemodinámica cerebral que la estenosis carotídea condicionan, tienen en la aceleración del deterioro neurocognitivo que se ha comprobado padecen estos pacientes (132-135). Vermeer y su grupo (135) estudiaron a 1015 pacientes de entre 60 y 90 años sin indicios de demencia o patología vascular cerebral al inicio del estudio. Con la intención de valorar la asociación entre infartos cerebrales silentes y riesgo de demencia y deterioro cognitivo, sometieron a los pacientes a una valoración neuropsicológica y RM iniciales entre 1995 y 1996, para

repetirlas entre 1999 y 2000, siendo evaluados mientras tanto para detectar signos de demencia. Los resultados demostraron que se desarrolló demencia en 30 de los 1015 pacientes, y que la presencia de lesiones isquémicas silentes en el estudio inicial suponía más del doble de riesgo de desarrollarla. En general, la aparición de lesiones se asoció a una peor realización de los tests neurosicológicos y a una mayor progresión del deterioro cognitivo.

En estudios publicados sobre el efecto que la EC y la ASC tienen sobre la función cognitiva, el déficit neurosicológico fue un hallazgo relativamente frecuente y relacionado al número de microémbolos detectados. Crawley et al (136) compararon el resultado neurosicológico de dos grupos de pacientes con estenosis carotídea grave sintomática sometidos a EA y ASC. Se realizó DTC en el territorio de la ACM ipsilateral para medir la reactividad cerebral en respuesta a la inhalación de dióxido de carbono antes del tratamiento y para valorar la microembolización y los cambios en la velocidad sanguínea durante los procedimientos. Además se compararon los resultados de una serie de tests neurosicológicos realizados antes, 6 semanas después, y 6 meses después del tratamiento en cada grupo. Aunque se detectó una incidencia significativamente más alta de microembolización en el grupo de angioplastia, la evaluación neurosicológica global no demostró diferencias entre ambos grupos.

El efecto de la isquemia silente sobre la función neurocognitiva tras ASC con sistemas de protección distal no ha sido aún suficientemente estudiada. Los estudios son escasos y con seguimiento a corto plazo. Palombo et al (137), en un reciente trabajo, somete a estudio con IPD a 98 pacientes de una serie de 110 sometidos a ASC con filtro distal, inmediatamente antes y después del

procedimiento. Aquellos pacientes que mostraron lesiones sin traducción clínica (15,2%), volvieron a ser estudiados mediante IPD posteriormente (media de seguimiento a los 6,2 meses). Se demostró una tasa de reversibilidad por pacientes del 39% y por lesiones del 60%. Ningún factor asociado al paciente mostró relación estadística. La localización cortical de la lesión y un tamaño inferior a 5 mm sí influyeron significativamente en que las lesiones tendieran a desaparecer con el tiempo. Estos datos vienen a indicar, dada la moderadamente alta tasa de reversibilidad lesional en esta serie de pacientes, que quizá estemos sobreestimando el daño que estas lesiones puedan causar de forma permanente en el cerebro, al basarse la mayoría de estudios en valoraciones realizadas a muy corto plazo tras la ASC.

Motivo de interés reciente es el probable efecto beneficioso que la repermeabilización vascular tiene en restablecer la hemodinámica cerebral y frenar el proceso de deterioro cognitivo (138-141). La posibilidad de conocer el estado de perfusión cerebral en un paciente con estenosis grave de la ACI, y su posible mejora tras terapia endovascular, permitiría establecer el pronóstico de estos pacientes en relación al déficit neurocognitivo, de gran importancia al ser éste un trastorno de difícil detección y evaluación pero con creciente incidencia y de efecto muy negativo sobre el individuo y la sociedad.

En la actualidad el estudio de la Perfusión cerebral mediante RM (RMP) permite realizar una valoración prácticamente inmediata del estado hemodinámico con un mínimo coste económico y de tiempo en relación a otros métodos como la PET ó SPECT. Asimismo permite una comparación directa con los resultados del estudio

de Difusión cerebral, que aporta información anatómica sobre el área cerebral afectada por la isquemia.

En esta tesis no fueron objeto de estudio la perfusión cerebral ni el estado cognitivo de los pacientes al haber estado orientada principalmente a la valoración del daño tisular directo y de las complicaciones post-tratamiento con traducción clínica. Sin embargo, las actuales líneas de trabajo han estimulado a nuestro grupo a complementar estos resultados obtenidos con estudios que ya han mostrado datos preliminares, en los que pretendemos valorar el estado cognitivo de estos pacientes antes y después de la ASC relacionando los hallazgos con los cambios observados en la RMP y con las alteraciones detectadas en la IPD.

6.4 Comparación de resultados.

El uso de la IPD para la detección de daño isquémico cerebral en el contexto de procedimientos neurointervencionistas es reciente, desde que Bendzus y su grupo valoraron en 1999 por vez primera la aparición de embolismos silentes tras realizar 100 angiografías diagnósticas cerebrales consecutivas. Encontraron nuevas lesiones en 23 pacientes, ninguno de ellos mostró déficit neurológico (56). En un reciente estudio publicado por el mismo grupo, se demostró una disminución significativa en la aparición de estos fenómenos isquémicos con el uso de heparina y filtros aéreos (118).

Nuestro resultado es equiparable e incluso mejora a los obtenidos hasta la fecha por los escasos autores que han trabajado en la detección de isquemia mediante IPD tras ASC sin y con protección mediante filtro distal **(tabla 7)**.

Angioplastia Sin protección	S (%)	Ictus menores (%)	Ictus mayores (%)	Muertes (%)	Lesiones en IPD post-ASC *(%)
Lövblad 2000 (n= 19) (144)	NR	10,5	-	-	21
Jaeger 2001 (n=37) (141)	100	-	-	-	22
Jaeger 2002 (n=70) (145)	75	-	1,43	-	29
Van Heesewijk 2002 (n=72) (99)	31	2,78	2,78	-	15
Poppert 2004 (n=41) (5)	44	2,4	-	-	54
Roh 2005 (n=22) (101)	82	-	14	-	36
Krapf 2005 (n=77) (114)	NR	2,6	1,3	-	56,8
Hauth 2005 (n=105) (146)	72	-	-	-	21
Kastrup 2006 (n=139) (147)	66	6	1,5	-	67
Kastrup 2008 (n=68) (119)	69	9	-	-	68
Angioplastia con protección mediante filtro distal					
Schlütter 2003 (n=44) (98)	30	-	2,38	-	22,7
Flach 2004 (n= 21) (4)	100	7,1	2,3	2,3	43
du Mesnil 2006 (n=50) (103)	100	-	-	-	38
Maleux 2006 (n=53) (102)	32	-	-	-	41,5
Kastrup 2006 (n=67) (147)	53	2,9	0,7	0,7	49
Rapp 2007 (n=54) (105)	54	3,7	-	-	67
Lacroix 2007 (n=61) (142)	34,4	3,3	-	-	42,6
Kim 2007 (n=38) (143)	36,8	7,89	-	-	39,5
Kastrup 2008 (n=175) (119)	50	4	0,5	0,5	52
Palombo 2008 (n=98) (137)	6,1	2,7	-	-	20,4
<i>Piñero 2006 (n=162)</i>	<i>75,3</i>	<i>-</i>	<i>0,6</i>	<i>-</i>	<i>17,3</i>

Tabla 7: Cuadro comparativo de resultado clínico y hallazgos en IPD en series de pacientes sometidos a ASC sin y con uso de sistemas de neuroprotección. En último lugar de la serie de ASC con filtro se muestran los resultados obtenidos por nuestro grupo en el segundo trabajo publicado al respecto en 2006. S: porcentaje de pacientes con estenosis sintomática. *: porcentaje de pacientes con lesiones isquémicas en la IPD tras el procedimiento. La numeración entre paréntesis junto a cada autor corresponde a la referencia bibliográfica. NR: no referido.

Lövblad y su grupo (144) estudiaron a 19 pacientes mediante IPD el día antes y en las primeras 24 horas tras someterlos a ASC sin protección. Quince de ellos no mostraron cambios tras el procedimiento. Uno presentó agrandamiento de una lesión previa en territorio frontera con aumento del déficit neurológico, y tres pacientes mostraron pequeños infartos focales en imagen, uno de ellos acompañado de un déficit focal con debilidad en una mano. Jaeger et al en el segundo de sus trabajos (145), estudió a 67 pacientes con 70 estenosis graves de la ACI mediante IPD el día antes y dentro de las primeras 24 horas tras el procedimiento, demostrándose la aparición de nuevas lesiones en el 29% del grupo, con tan sólo un paciente sintomático por la embolización.

Schlütter y su grupo fueron los primeros en informar sobre la isquemia tras ASC con uso de protección distal, detectando un 22,7% de nuevas lesiones en una serie de 42 procedimientos, con un sólo caso de ictus grave entre ellos (98).

Asakura et al ha publicado dos de los trabajos más recientes sobre la detección de lesiones isquémicas postASC, aunque difiere de nuestro grupo en el uso de balones como sistema de protección y no de filtros. En el primer trabajo informa de un 11,5% de lesiones detectadas en IPD en pacientes control sometidos a angiografía convencional diagnóstica, frente a un 55% en el grupo de pacientes sometidos a ASC con protección mediante balón distal único en la ACI y un 36% en el grupo sometido a ASC con protección de doble balón, colocados simultáneamente en las arterias carótidas externa e interna (148). En su segunda serie, informa de un porcentaje no significativamente inferior de lesiones isquémicas en el grupo control sometido a angiografía diagnóstica (11,5%)

respecto al que se realizó ASC con protección mediante el sistema de inversión de flujo de Parodi en la ACI (18,2%) (149).

En este contexto surgen grupos que a través de la IPD comparan los resultados entre EC y ASC, demostrándose que la aparición de lesiones silentes es más frecuente tras la ASC sin protección distal que tras la EC. En 2004, Flach et al describe un 9% de nuevas lesiones tras EC, frente a un 43% en los pacientes sometidos a ASC (4). Poppert presenta una diferencia similar, con un 17% de nuevos focos isquémicos visibles en el grupo de pacientes tras EC frente a un 54% en el grupo sometido a ASC, destacando la baja incidencia de complicaciones clínicas y el mayor número de partículas embolígenas (aunque con menor volumen) detectadas durante la ASC en diferentes territorios vasculares mediante DTC simultáneo (5).

Ventajas e inconvenientes del uso de filtros.

La ventaja fundamental de los filtros como sistemas de protección es la de garantizar el mantenimiento del flujo cerebral durante todo el procedimiento a la vez que mantienen la protección frente a la embolización.

Entre los inconvenientes, y como bien se ha descrito de manera pormenorizada en análisis recientes sobre los sistemas de protección (150), destacan su mayor perfil en comparación al material habitualmente utilizado en otros procedimientos neurointervencionistas (guías, introductores, etc), su menor flexibilidad y posibilidad de torque, el riesgo de permitir el paso de microémbolos alrededor de su estructura en casos de mala aposición del filtro a la pared del vaso (frecuente en pacientes con marcada tortuosidad vascular), y los problemas que plantea el diámetro de los poros que conforman la malla del filtro.

De todos ellos, es el tamaño del poro el que más atención merece en los diversos trabajos publicados sobre el tema. Coggia y su grupo (61) plantearon un estudio experimental para determinar el riesgo de embolización tras cada una de las fases del procedimiento de angioplastia que realizaron ex vivo a muestras de ACI obtenidas de cinco pacientes sometidos previamente a bypass por estenosis superior al 75%. Tras irrigar los especímenes con 20 ml de solución salina antes y después de cada fase del procedimiento (1. tras colocación de la guía, 2. tras posicionar el balón de angioplastia, y 3. tras la realización de la angioplastia) y recoger el vertido, el estudio microscópico permitió valorar la presencia de émbolos después de cada una de las fases de los cinco procedimientos realizados. El tamaño de la mayoría de las partículas recogidas fue inferior a 60 μ , correspondiendo sobre

todo a microtrombos de plaquetas o colesterol. Si tenemos presente que el diámetro medio de los poros de los filtros comúnmente usados se encuentra en torno a 100 μ , estas partículas verían permitido el paso a través del filtro hacia el torrente cerebral para ser atrapadas por capilares y pequeñas arterias corticales.

Los resultados de otro estudio in vitro realizado por Müller-Hülsbeck y su grupo (151) prueban que se encontró material embolígeno distalmente a los cuatro tipos de filtros que fueron sometidos a estudio.

Por otra parte, las partículas encontradas por Ohki et al durante la colocación experimental de stents en la ACI tenían un tamaño medio de 338 μ , en un rango de 120 a 2100 μ (152). Este material en principio hubiera sido retenido por la malla del filtro, evitándose así la embolización distal. Sin embargo, ellos no incluyeron en su análisis los fragmentos intimales, considerados los constituyentes de la placa de mayor potencial embolígeno (153).

En el segundo de nuestros trabajos el DTC constató también la presencia de embolización a lo largo de todo el procedimiento, y una disminución drástica en el periodo de cinco minutos posterior al mismo. Destacamos que el mayor número de señales microembólicas se registró en la fase segunda, es decir, durante el procedimiento de ASC y retirada del filtro. Nuestro grupo considera por tanto esta fase como la más agresiva a pesar de la presencia de protección distal por ser la de mayor duración y en la que se manipula directamente sobre el área de estenosis. Si además consideramos el tamaño medio del poro de los filtros utilizados en nuestros pacientes, unas 100-110 μ , podemos deducir que la mayor parte de las partículas embolizadas son de pequeño tamaño, susceptibles por tanto de ser atrapadas por los vasos cerebrales de pequeño calibre.

Asumiendo las consideraciones anteriores y en contra de lo esperado, algún autor en trabajo reciente (143), ha indicado una incidencia prácticamente igual de lesiones en IPD comparando filtro y balón distal como sistemas de protección.

En una muy reciente revisión sistemática publicada (154), realizada sobre todos los trabajos aparecidos en Pubmed entre 1990 y 2007 sobre la presencia de lesiones silentes en IPD comparando EC y ASC, se concluye que aunque las lesiones isquémicas son significativamente más detectadas tras ASC (tanto en el territorio de la arteria tratada como fuera de él), esto no conlleva un aumento significativo de los eventos clínicos isquémicos en este grupo en relación a la cirugía. Asimismo, se observa una reducción significativa de las lesiones cuando son utilizados avances técnicos, como sistemas de protección o stents de celda cerrada en la ASC, o realización selectiva de shunt en la EC.

Con el interés que suscita el estudio de la naturaleza y origen de estas partículas con potencial tan nocivo, y antes de poner en marcha esta tesis, nuestro grupo con la ayuda del Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital realizó un estudio de recogida y análisis del material encontrado en los filtros de 201 pacientes a los que se realizó ASC por estenosis igual o superior al 70% (artículo aceptado y pendiente de publicación). La finalidad era evaluar el volumen y tipo de material recogido así como correlacionar el volumen con diversas variables, como demográficas, factores de riesgo vascular, tipo de stent o filtro usados, características angiográficas de la estenosis y presencia de nuevas lesiones isquémicas en la IPD realizada tras el procedimiento. Para ello, tras cada ASC, los filtros fueron abiertos y ampliamente irrigados y rascados para la recolección de

material, y posteriormente centrifugados para evaluación de su volumen. Posteriormente se realizó sobre cada muestra análisis de microscopía óptica y electrónica para su caracterización. En el 58,2% de los pacientes se recogió material de los filtros, siendo el volumen inferior a 1 λ (0,001 ml) en el 71% de ellos. En el 6% de los pacientes el volumen recogido superó las 10 λ . El análisis ultraestructural del material recogido confirmó que correspondía en su totalidad a elementos de pequeño tamaño desprendidos de la placa, en su mayor parte agregados plaquetarios y de fibrina, restos celulares y fragmentos de colesterol. Este hallazgo coincide con el otros autores, que indican que es en general el pequeño tamaño de los fragmentos embolizados el causante de que la mayoría cursen de forma silente (58,59,155). Los únicos factores que en nuestro estudio se relacionaron de forma significativa con la mayor aparición de material en los filtros y su mayor volumen fueron el número de dilataciones de balón realizadas ($p < 0,03$), la edad mayor de 65 años y la presencia de calcio en la placa tratada en la arteriografía ($p < 0,004$ y $p < 0,05$, respectivamente).

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES.

1. El uso de sistemas de protección distal es seguro y eficaz para la retención del material embolizado desde la placa, suponiendo una mínima complicación de la técnica de ASC. El reducido número de pacientes con nuevas lesiones isquémicas tras la ASC en nuestras series (16,4% y 17,3%) en comparación a otros estudios publicados avalan la utilidad de la técnica.
2. Los sistemas de protección no suponen un riesgo asociado, siendo escasa la morbimortalidad a los 30 días en nuestros pacientes (AIT en el 4,5% e ictus menor en el 1,5% en la primera serie; AIT en el 3,9% e ictus mayor en el 0,6% en la segunda). Consideramos que en estos resultados influye de forma determinante la realización del procedimiento por personal experimentado y en el contexto de un equipo multidisciplinar que consensúe la indicación individualizada para cada paciente.
3. El estudio de RM potenciado en Difusión supone en la actualidad un método asequible, rápido y eficaz para la detección de la isquemia cerebral, con una resolución anatómica que permite evidenciar lesiones inferiores a 5 mm de diámetro. Esto lo transforma en una herramienta especialmente útil en la evaluación a corto, medio y largo plazo de los pacientes sometidos a cualquier procedimiento de revascularización, así como para comparar diferencias entre los mismos (EC vs ASC), orientado a una optimización de las técnicas y de la selección de pacientes. El

análisis de las lesiones señalan a la microembolización como el riesgo fundamental al que se enfrentan estos procedimientos.

4. Sólo la aparición de AIT tras el tratamiento se relacionó a la aparición de nuevas áreas isquémicas en 4 pacientes en el segundo de nuestros trabajos. Esto obliga a replantearnos el concepto de "isquemia transitoria", hasta ahora concebido como sin traducción anatómica, y valorar el papel fundamental que los métodos de imagen juegan en la valoración inicial y evolutiva de estos pacientes.
5. Se plantean como líneas de investigación en un futuro inmediato el control a medio-largo plazo de las lesiones isquémicas silentes y su repercusión sobre el estado neurocognitivo, así como la relación con los estados de perfusión cerebral antes y después del procedimiento.

8. RESUMEN

8. RESUMEN.

La Angioplastia con colocación de stent se ha introducido como una alternativa eficaz a los tratamientos médico y quirúrgico de la estenosis grave de la arteria carótida interna en pacientes con alto riesgo quirúrgico en centros con experiencia en procedimientos intervencionistas. La emisión de microémbolos desde la zona de estenosis durante el procedimiento, con el consiguiente riesgo de eventos isquémicos, constituye actualmente el principal riesgo de la ASC, aunque la mayoría cursan de forma silente. El uso de sistemas de neuroprotección (balones y filtros) reduce considerablemente la tasa de embolización. La imagen de RM potenciada en Difusión permite la detección, localización y evaluación de las zonas de isquemia cerebral de forma rápida y sencilla.

En este trabajo registramos la aparición y características de estas lesiones isquémicas posteriores a la ASC mediante IPD antes y después del procedimiento en estenosis graves de la ACI, y las relacionamos a diversas variables (demográficas, del procedimiento), así como a la morbimortalidad hasta los 30 días tras la ASC, como forma de evaluación de los filtros neuroprotectores. Asimismo comparamos nuestros resultados con la literatura publicada al respecto.

Los resultados (tasas de aparición de nuevas lesiones en el 16,4% y el 17,3% de los pacientes en cada uno de ambos grupos estudiados), nos han permitido confirmar los parámetros de eficacia y seguridad en el uso de filtros en nuestro centro, a través de un método de neuroimagen de fundamento físico fácilmente asimilable, de rápida y sencilla aplicación y de gran exactitud en la detección y valoración anatómica de la patología isquémica cerebral, como es la IPD. La

aparición de AITs posteriores al procedimiento fue la única variable que mostró relación significativa con la aparición de estos infartos focales en el grupo de pacientes objeto de nuestro segundo estudio.

Concluimos los resultados en dos consideraciones: primero, la necesidad de mejora de las técnicas y dispositivos empleados en la ASC para minimizar la tasa de embolización, y segundo, la necesidad de replantearnos el término de isquemia transitoria como lo hemos entendido hasta ahora (carente de daño cerebral visible), lo que abre una puerta a la investigación sobre el valor pronóstico real de estas lesiones y el papel que la neuroimagen juega en su detección y control evolutivo.

9. ANEXOS

9. ANEXOS.

9.1 Anexo I: Protocolo de Monitorización Neurológica.

Un neurólogo con experiencia en patología isquémica cerebral realiza una anamnesis del paciente el día previo a la ASC que incluye valoración de factores de riesgo vascular y sintomatología que motiva la ASC de la estenosis carotídea empleándose los criterios de Brot:

- Asintomático.
- AIT: déficit neurológico focal o monocular de origen vascular que se resuelve de forma completa en 24 horas.
- Ictus menor: déficit neurológico que incrementa la escala de NIHSS (95) en al menos tres puntos y desaparece en plazo inferior a una semana.
- Ictus con déficits mínimos residuales: déficit neurológico persistente más de una semana y que incrementa la escala de NIHSS en menos de tres puntos.
- Ictus mayor: déficit neurológico persistente más de una semana que incrementa la escala de NIHSS en más de tres puntos.

Se realiza también un examen neurológico completo incluyendo la escala de NIHSS antes de la ASC.

Se realiza monitorización neurológica, hemodinámica y de detección de émbolos durante todo el procedimiento de la ASC. Se recoge si ocurre hipotensión, síncope, bradicardia y/o asistolia y, en éste último caso, la duración de la misma. Para ello se emplean los criterios de Franke:

- Asistolia: cuando persiste más de 3 segundos.
- Hipotensión arterial: bajada de la TAS \geq 50 mmHg.
- Bradicardia: reducción de la Fc \geq 50% respecto a la frecuencia basal.

Los síncope se clasificarán de acuerdo a los criterios definidos para las respuestas de hipersensibilidad del seno carotídeo obtenidas por masaje del mismo (Weiss y Baker):

- a) Síncope cardioinhibidor: pérdida de conciencia acompañada de asistolia \geq 3 segundos.
- b) Síncope vasodepresor/bradicárdico: se asocia a una caída de la TAS \geq 50 mmHg y/o descenso de la Fc a \leq 40 latidos/minuto.
- c) Síncope cerebral: pérdida de conciencia sin asistolia ni hipotensión.

Una vez terminada la ASC, y antes de retirar el introductor, se lleva a cabo una exploración neurológica para asegurar la normalidad del paciente o posibles complicaciones. Se evalúa nuevamente el paciente mediante escala NIHSS a las 24 horas, al mes, a los 3 meses, 6 meses y al año.

Se recoge si han aparecido complicaciones neurológicas (AIT, ictus menor, ictus con lesiones mínimas residuales, ictus mayor, hemorragia intracraneal) durante la ASC y en los primeros 30 días tras la misma.

9.2 Anexo II. Protocolo de Ultrasonografía Doppler.

El día anterior a la ASC se realiza estudio Doppler consistente en Doppler extracraneal, duplex, DTC, estudio de reserva hemodinámica y programa de detección de émbolos. El grado de estenosis se calcula de acuerdo a la velocidad pico sistólica y fin de la diástole mediante Doppler continuo extracraneal. La caracterización de la placa se hace mediante ecografía en modo B. El estudio de reserva hemodinámica se realiza mediante el test de apnea:

Test de apnea

- El paciente contiene la respiración el mayor tiempo posible tras una inspiración normal.
- Repite la prueba tras descansar 3 minutos y se hace la media del resultado de varios tests.
- Cálculo: porcentaje de incremento de la velocidad media en la ACM respecto al valor basal, dividido por el tiempo de apnea.

Índice de apnea: $100 \times t^{-1} \times (\text{Vel. Media apnea} - \text{Vel. Media basal}) / \text{Vel. Media basal}$.

- Valores normales del I. de apnea: $1,3 \pm 0,60$.

Antes de la ASC se coloca un transductor de 2 MHz fijado mediante banda cefálica sobre el hueso temporal para visualizar el flujo en la ACM ipsilateral a la arteria que se va a tratar y monitorizar la presencia de microembolias. Se definen las microembolias como señales en el espectro de velocidad doppler unidireccionales, transitorias (< 300 ms) de alta intensidad acompañadas de un

chasquido audible. La detección se hace de modo automático mediante un sistema EMBODOP (DWL) capaz de diferenciar embolias aéreas, sólidas y artefactos (**figura 19**). Se recoge el número de microembolias (carga embolígena) y la fase de la intervención en la que ocurre: 1. colocación del introductor largo, 2. paso del sistema de protección, 3. predilatación, 4. colocación de endoprótesis, 5. dilatación de la prótesis y 6. retirada de sistema de protección.

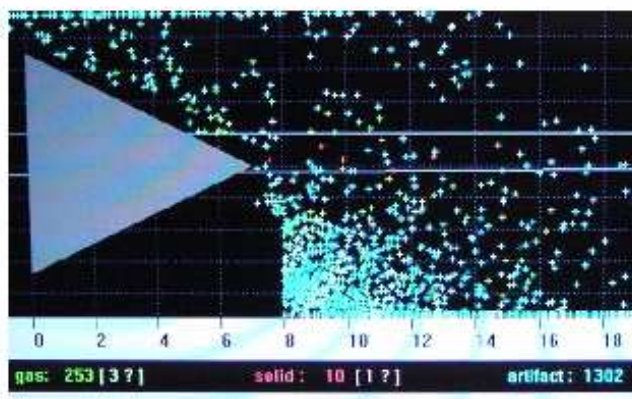


Figura 19: Registro de DTC en el que aparecen las señales microembólicas de alta frecuencia correspondientes a émbolos gaseosos (verde) y sólidos (rojo), sobre un fondo de abundantes señales correspondientes a artefactos (azul).

Al día siguiente, antes de irse de alta el paciente, se realiza un estudio de control (Duplex y Doppler continuo) para valorar grado de estenosis residual.

Posteriormente sigue control neurosonológico el primer mes, y al 3º, 6º mes y al año, tanto neurosonológico como en la consulta externa de la Unidad de Ictus. Si no ha habido reestenosis y el paciente no ha tenido problemas neurológicos, se da de alta definitiva, aunque con la posibilidad de revisarse de inmediato ante alguna contingencia.

9.3 Anexo III. Documentos de Consentimiento Informado para realización de Arteriografía y Angioplastia más Stenting de la ACI.

Unidad de Neurorradiología Intervencionista

Unidad de Gestión de Diagnóstico por Imagen

HOSPITALES UNIVERSITARIOS VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre y apellidos del paciente: _____

Nombre y apellidos del médico que informa: _____

Nombre del procedimiento: **ANGIOGRAFÍA CEREBRAL Y/O MEDULAR** _____

SOLICITUD DE INFORMACIÓN:

Deseo ser informado sobre mi enfermedad y/o las intervenciones que se me van a realizar: **Sí** **NO**

Deseo que la información de mi enfermedad y/o intervenciones le sea proporcionada a.....

EXPLICACIÓN SENCILLA DEL OBJETIVO DEL PROCEDIMIENTO, EN QUÉ CONSISTE Y LA FORMA EN QUE SE VA A LLEVAR A CABO:

Se trata de una prueba radiológica que permite estudiar las arterias y venas del cerebro, cuello, cara o médula espinal para conocer el estado de su circulación sanguínea con el fin de alcanzar el diagnóstico y elegir el tratamiento más adecuado.

Es realizada con un equipo de angiografía digital, por personal especializado y experto.

Se le pinchará un vaso sanguíneo, generalmente en la ingle, utilizando anestesia local. En algunas ocasiones puede ser precisa la sedación o anestesia regional o general. A continuación se le introducirá un tubo muy fino (catéter) hasta el cuello, a su través se inyecta un líquido (**contraste yodado**), que es el que permite ver los vasos sanguíneos en las radiografías. Después se realizarán varias radiografías empleando **rayos X**, que son radiaciones ionizantes. Finalmente, se le extraerá el tubo, haciendo una compresión manual para evitar la acumulación de sangre (hematoma) en el sitio de la punción. El procedimiento dura entre 60 y 90 minutos. Existen otras técnicas diagnósticas, como la ecografía-doppler, Tomografía computarizada o la Resonancia magnética, pero en su caso ésta es la más adecuada para estudiar la circulación sanguínea.

DESCRIPCIÓN DE LAS CONSECUENCIAS SEGURAS DEL PROCEDIMIENTO SIEMPRE QUE SE CONSIDEREN RELEVANTES:

En ocasiones el paciente tiene **ligeras molestias** en el punto de introducción de la anestesia local , así como **sensación de calor** en el punto de inyección del contraste, así como en el área faríngea. Su duración es muy breve (segundos). No supone ningún perjuicio para el paciente.

DESCRIPCIÓN DE LOS RIESGOS TÍPICOS:

1. Es necesario utilizar un medio de contraste intravascular. Como cualquier otra sustancia que sea introducida en el organismo podría, aunque es excepcional, desencadenar una **reacción alérgica**. Cuando se produce una reacción alérgica, suele ser leve e inmediata (urticaria, picor, enrojecimiento, etc). Es altamente improbable que se produzca una reacción alérgica grave (edema de laringe, caída de la tensión arterial, etc). El hospital está dotado de medios humanos y técnicos para hacer frente a estas situaciones. A pesar de ello, podría llegar a producirse el fallecimiento del paciente. Ocurre estadísticamente en uno de cada cien mil estudios.
2. Se podría producir un coágulo (**trombo**) en el vaso que se estudia o en el tubo (catéter) y podría desplazarse a un vaso del cerebro (ocurre en uno de cada 300 casos). Esto podría causar una falta o reducción del riego sanguíneo transitoria o permanente (trombosis) de gravedad variable.
3. Puede producirse un sangrado en el sitio de la punción (**hematoma**). Su incidencia es de aproximadamente un 5%. Podría llegar a producirse el fallecimiento como consecuencia de las complicaciones de la realización de esta prueba en uno de cada 2000 estudios

DESCRIPCIÓN DE LOS RIESGOS QUE, SIENDO EXCEPCIONALES, SE CONSIDERAN GRAVES:

1. Se emplean rayos x que son radiaciones ionizantes. Su utilización es muy segura y sus ventajas son muy superiores a sus inconvenientes. Sin embargo existen algunos riesgos, aunque sean mínimos, derivados de la radiación. Cuando se realiza la prueba a una mujer embarazada existe la posibilidad de que aparezcan malformaciones fetales. Por ello debe advertirse antes de su realización de la existencia de un embarazo ya conocido o de la sospecha de que pueda existir. En los niños y adultos existe un riesgo cuya probabilidad es remota: la aparición de tumores como consecuencia de la radiación.

Contraindicaciones: No existen contraindicaciones absolutas salvo en el caso de que Vd. padezca una enfermedad de Ehlers Danlos conocida.

DESCRIPCIÓN DE RIESGOS PERSONALIZADOS:

1º **Si Vd. está embarazada o piensa que pueda estarlo, debe advertirlo** antes de realizar esta prueba, ya que se emplea radiaciones ionizantes.

2º **Si es Vd. alérgico al yodo** o ha tenido una reacción alérgica al realizar con anterioridad un estudio con medios de contraste, debe advertirlo antes de realizar esta prueba.

3º En los pacientes con **enfermedad renal o cardíaca grave**, ésta se podría ver agravada por el empleo de medios de contraste

4º Los **riesgos pudieran ser mayores** en el caso de que padezca
Vd.:.....

Usted debe saber que existe disponibilidad absoluta por parte del médico que la está informando a ampliar la información si usted así lo desea.

Declaración del paciente:

- He recibido información acerca de los extremos indicados en los apartados previos, así como alternativas

diferentes al procedimiento si las hubiera

- Estoy satisfecho con la información recibida, he aclarado mis dudas y se que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y sin que ello suponga un deterioro de la calidad de la asistencia recibida.

Fecha y firma del médico que informa:

Fecha y firma del paciente:

Fecha, nombre y firma del representante en caso de ser necesario:

En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma:

Unidad de Neurroradiología Intervencionista
Unidad de Gestión de Diagnóstico por Imagen
HOSPITALES UNIVERSITARIOS VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre y apellidos del
paciente: _____

Nombre y apellidos del médico
que informa: _____

Nombre del
procedimiento: **ANGIOPLASTIA MAS STENT DE ARTERIA CAROTIDA INTERNA**

SOLICITUD DE INFORMACIÓN:

Deseo ser informado sobre mi enfermedad y/o las intervenciones que se me van a realizar: **SÍ** **NO**

Deseo que la información de mi enfermedad y/o intervenciones le sea proporcionada a.....

EXPLICACIÓN SENCILLA DEL OBJETIVO DEL PROCEDIMIENTO, EN QUÉ CONSISTE Y LA FORMA EN QUE SE VA A LLEVAR A CABO:

Se trata de un tratamiento que sirve para dilatar los vasos sanguíneos de su cuello para corregir una estrechez de los mismos y mejorar así su circulación sanguínea. Es realizada con un equipo de angiografía digital por personal experto y especializado.

Se emplea en todos los casos anestesia local y en ocasiones puede ser necesaria la sedación o anestesia general.

Se pincha un vaso sanguíneo, generalmente de la ingle y a continuación se introducen en su interior unos tubos flexibles, llamados catéteres, que llegarán hasta los vasos sanguíneos del cuello. A través ellos, se dilatará el estrechamiento del vaso y puede ser necesario colocar después un tubo o prótesis en su interior para mantener abierto el vaso sanguíneo.

Para controlar el desarrollo del procedimiento se emplean un contraste yodado (que es introducido a través de los catéteres) y rayos X, que son radiaciones ionizantes. Finalizado el procedimiento, se extraerán estos tubos y se comprimirá con la mano el lugar de la punción para que no se acumule sangre (hematoma).

DESCRIPCIÓN DE LAS CONSECUENCIAS SEGURAS DEL PROCEDIMIENTO SIEMPRE QUE SE CONSIDEREN RELEVANTES:

En ocasiones el paciente siente **ligeras molestias** en el punto de introducción de la anestesia local, así como **sensación de calor** en la zona de inyección de contraste. Su duración es muy breve y no supone ningún perjuicio para el paciente.

DESCRIPCIÓN DE LOS RIESGOS TÍPICOS:

1. Los **comunes a cualquier angiografía o cateterismo** como son la formación de un **coágulo** (trombo) en el vaso que se estudia o en el tubo (catéter) que podría dejar sin riego ese área o desplazarse a un vaso del cerebro (ocurre en uno cada 300 casos) provocando una falta de riego transitoria o permanente (**trombosis**) o bien la acumulación de sangre o **hematoma** en el lugar de la punción que ocurre en un 5%.
2. Los derivados del uso de contraste yodado que podría excepcionalmente, desencadenar una **reacción alérgica**. Esta suele ser leve e inmediata (urticaria, picor, enrojecimiento, etc) o de forma muy improbable grave (edema de laringe, caída de la tensión arterial, etc). Pudiera llegar a producirse el fallecimiento en uno de cada cien mil estudios.
3. Los derivados de la **sedación o anestesia**.

DESCRIPCIÓN DE LOS RIESGOS QUE, SIENDO EXCEPCIONALES, SE CONSIDERAN GRAVES:

1. **Rotura de la arteria y sangrado** como consecuencia de ello, o desgarro de la pared y formación de un coágulo que podría taponar el vaso.
2. Al tratar lesiones **en la arteria carótida** pueden producirse bien de forma **inmediata o diferida infartos de miocardio**. También pueden aparecer **cefaleas intensas, crisis convulsivas y, en los casos más graves, hemorragias cerebrales** por el aumento del riego sanguíneo en su cerebro (**síndromes de reperfusión**).
3. Se emplean rayos X que son **radiaciones ionizantes**. Su utilización es muy segura y sus ventajas son muy superiores a sus inconvenientes. Sin embargo existen algunos riesgos, aunque sean mínimos, derivados de la radiación. Cuando se realiza la prueba a una mujer embarazada existe la posibilidad de que aparezcan malformaciones fetales. Por ello debe advertirse antes de su realización de la existencia de un embarazo ya conocido o de la sospecha de que pueda existir. En los niños y adultos existe un riesgo cuya probabilidad es remota: la aparición de tumores como consecuencia de la radiación.

Podría llegar a producirse el **fallecimiento** como consecuencia de la realización de este tratamiento **en uno de cada 100 casos**

Contraindicaciones: No existen contraindicaciones absolutas salvo en el caso de que Vd. padezca una enfermedad de Ehlers Danlos conocida.

DESCRIPCIÓN DE RIESGOS PERSONALIZADOS:

1º Si Vd. está **embarazada o piensa que pueda estarlo, debe advertirlo** antes de realizar esta prueba, ya que se emplean radiaciones ionizantes.

2º Si es Vd. **alérgico a metales o al yodo (medios de contraste), debe advertirlo** antes de realizar esta prueba.

3ª En los casos de **enfermedad cardiaca o renal, estas patologías podrían verse agravadas** por la utilización del contraste yodado.

4º Los **riesgos pudieran ser mayores** en el caso de que padezca

Vd.:.....

Usted debe saber que existe disponibilidad absoluta por parte del médico que la está informando a ampliar la información si usted así lo desea.

Declaración del paciente:

- He recibido información acerca de los extremos indicados en los apartados previos, así como alternativas diferentes al procedimiento si las hubiera.
- Estoy satisfecho con la información recibida, he aclarado mis dudas y se que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y sin que ello suponga un deterioro de la calidad de la asistencia recibida.

Fecha y firma del médico que informa:

Fecha y firma del paciente:

Fecha, nombre y firma del representante en caso de ser necesario:

En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma:

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Wepfer JT. "Treatise on apoplexy". JD Suter, Schaufhausen, Suiza, 1658. Citado por Fein JM. "A History of cerebrovascular disease and its surgical management", en Stroke and the extracranial vessels. Editor: Smith RR. Raven Press, New York, 1984.
2. Fisher CM. Occlusion of the internal carotid artery. Arch Neurol Psych. 1951;65:346-377.
3. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. CAVATAS investigators. Lancet 2001;357:1729-1737.
4. Flach Z, Ouhlous M, Hendriks JM, et al. Cerebral ischemia after carotid intervention. J Endovasc Ther 2004;11:251-257.
5. Poppert H, Wolf O, Resch M. 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.
6. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Rev Esp Salud Pública 2006;80:5-15.
7. Fuente INE 2006:<http://www.ine.es/prodyser/pubweb/espcif/espcif06.htm>
8. Adams HP Jr, Bendixen BH, Capelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon L, Marsh EE, and the TOAST investigators. Subtypes of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993;24(1);35-41.
9. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326(5):310-318.
10. Krajewski A, Bornstein NM, Lewis AJ, et al. Plaque hemorrhage and stroke. Neurology 1988;38:344.
11. Torvik A, Svidland A, Lindboe CF. Patogénesis of carotid trombosis. Stroke 1989;20:1477-1483.
12. Langsfeld M, Gray-Weale AC, Lusby RJ. The role of plaque morphology and diameter reduction in development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. J Vasc Surg 1989;9:548-557.
13. El-Mitwalli A, Saad M, Christou I, Malkoff M, Alexandrov AV. Clinical and sonographic patterns of tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator-treated patients. Stroke 2002;33(1):99-102.
14. Kang DW, Chu K, Ko SB, Kwon SJ, Yoon BW, Roh JK. Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease: a diffusion-weighted imaging study. Arch Neurol 2002;59(10):1577-1582.
15. Smith S, Chair MD, Milani R et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference. Writing group II: Risk Factors. AHA Conference Proceedings. Circulation 2004;109:2613-2616.
16. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham study. Am J Cardiol 1976;38:46-51.

17. Vita JA, Loscalzo J, Shouldering the risk factor burden: infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. *Circulation*. 2002;106:164-166.
18. Helgadóttir A, Manolescu A, Thorleifsson G, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet* 2004;36:233-239.
19. Gretarsdóttir S, Thorleifsson G, Bjarnadóttir ST, et al. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. *Nat Genet*. 2003;35:131-138.
20. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl Med* 1991;325:445-453.
21. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
22. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
23. Ferguson G, Eliasziw M, Hugo W, Clagett G, Barnes R, Wallace M. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999;30:1751-1758.
24. Wennberg D, Lucas F, Birkmeyer J, Brenderberg C, Fisher E. Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population: trial hospitals, volume, and patient characteristics. *JAMA* 1998;279:1278-1281.
25. Yadav J, Whooley M, Kuntz R, Fayad P, Katzen B, Mischkel G, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
26. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high risk patients. *N Engl J Med* 2008;358(15):1572-1579.
27. The SPACE Collaborative Group. 30 days results from the SPACE Trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368(9543):1239-1247.
28. Stingele R, Berger J, Alfke K, et al. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol* 2008;7(3):216-222.
29. Mas J-L, Chatellier J, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355(16):1660-1671.
30. CaRESS Steering Committee. Carotid Revascularization using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg* 2005 Aug;42(2):213-219.
31. Hobson RW, Howard VJ, Roubin GS, Brott TG, Ferguson RD, Popma JJ, et al. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg* 2004;40:1106-1111.

32. Hobson RW. CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial): Back-ground, design and current status. *Sem Vasc Surg* 2000; 13: 139-143.
33. 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(1):69-74.
34. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy; a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke* 2005;36(4):905-911.
35. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of a new technique and preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654-670.
36. Staple TW. Modified catheter for percutaneous transluminal treatment of atherosclerotic obstruction. *Radiology* 1968;91:1041-1043.
37. Zeitler E, Grüntzig A, Schoop W. Percutaneous vascular recanalization: Technology, application, clinical results. Berlin: Springer Verlag, 1978.
38. Gruntzig A, Hopff H. Perkutane rekanalisation chronischer arterieller-skatheter. *Deutsch Med Wschr* 1974;99:2502-2504.
39. Mullan SD, Patronas NJ. Some examples of ballon technology in neurosurgery. *J Neurosurg* 1980;52:321-329.
40. Bockenheimer SAM, Mathias K. Percutaneous transluminal angioplasty in atherosclerotic internal carotid artery stenosis. *Am J Neuroradiol* 1983;4:791-792.
41. Mathias K, Jaeger H, Hennings S, et al. Endoluminal treatment of internal carotid artery stenosis. *World J Surg* 2001;25:328-334.
42. Roubin GS, Yadav JS, Iyer SS, Vitek JJ. Carotid stent supported angioplasty: a neurovascular intervention to prevent stroke. *Am J Cardiol* 1996;78:8-12.
43. Theron J, Courthenoux P, Alachkar F, et al. New triple coaxial catheter system for carotid angioplasty with cerebral protection. *Am J Neuroradiol* 1990;11:869-874.207.200.
44. Theron JG, Payelle GG, Coskun O, et al. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 1996;201:627-636.
45. Henry M, Polydorou A, Henry I, Polydorou, Hugel M. A carotid angioplasty under protection with the percusurge guard-wire system. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:293-305.
46. Reimers B, Sievert H, Schuler GC, et al. Proximal endovascular flow blockage for cerebral protection during carotid artery stenting: results from prospective multicenter registry. *J Endovasc Ther* 2005;12:156-165.
47. Parodi JC, Ferreira LM, Sicard G, La Mura R, Fernández S. Cerebral protection during carotid stenting using flow reversal. *J Vasc Surg* 2005;41:416-422.
48. Criado E, Doblas M, Fontcuberta J, et al. Transcervical carotid stenting with internal carotid artery flow reversal: feasibility and preliminary results. *J Vasc Surg* 2004; 40:476-483.
49. Roubin GS, New G, Iyer SS, et al. 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;103:532-537.
50. Yadvav JS, Roubin GS, Iyer S, et al. Elective stenting of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1997;95:376-381.
51. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;50:160-167.
52. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1998;97(5):501-509.
53. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. American Heart Association/ American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37(2):577-617.
54. Gonzalez A, Gil-Peralta A, Gonzalez Marcos JR, Mayol A. Angioplasty and stenting for total symptomatic atherosclerotic occlusion of the subclavian or innominate arteries. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:107-113.
55. Gil-Peralta A, González A, González JR, Mayol A, Ruano J, Boza F, Cayuela A. Internal carotid artery stenting in patients with symptomatic atheromatous pseudo-occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(suppl.):105-112.
56. Bendzus 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;354:1594-1597.
57. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet* 2003;361:1241-1246.
58. Ohki T, Marin ML, Lyon RT, et al. Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential. *J Vasc Surg* 1998;27:463-471.
59. Rapp JH, Pan XM, Yu B, et al. Cerebral ischemia and infarction from atheroemboli < 100 μ in size. *Stroke* 2003;34:1976-1980.
60. Hellings WE, Ackerstaff RG, Pasterkamp G, De Vries JP, Moll FL. The carotid atherosclerotic plaque and microembolisation during carotid stenting. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006;47:115-126.
61. Coggia M, Goëau-Brissonnière O, Duval JL, et al. Embolic risk of the different stages of carotid bifurcation balloon angioplasty: An experimental study. *J Vasc Surg* 2000;31:550-557.
62. Gerraty RP, Bowser DN, Infeld B, et al. Microemboli during carotid angiography. *Stroke* 1996;27:1543-1547.

63. Markus HS, Clifton A, Buckenham T. Carotid angioplasty. Detection of embolic signals during and after the procedure. *Stroke* 1994;25(12):2403-2406.
64. Crawley F, Clifton A, Buckenham T, et al. Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Stroke* 1997;28:2460-2464.
65. Sundt TM, Sharbough FW, Piepgras DG. Correlation of the cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy. *Mayo Clin Proc* 1981;56:533-543.
66. Geevasinga N, Morris JG, Ross DL. Carotid stenting and cerebral hyperperfusion syndrome. *J Clin Neurosci* 2008;15(3):301-305.
67. Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, et al. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. *J Neurosurg.* 2007 Dec;107(6):1130-1136.
68. Piepgras DG, Morgan MK, Sundt TM, Yanagihara T, Mussman LM. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1988;68:532-536.
69. Courthenoux P, Theron J, Tournade A, et al. Percutaneous endoluminal angioplasty of postendarterectomy carotid stenosis. *Neuroradiology* 1987;29:186-189.
70. Van Herzele I, Aggarwal R, Neequaye S, et al. Experienced endovascular interventionalists objectively improve their skills by attending carotid artery stent training courses. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 May;35(5):541-550.
71. Lin PH, Bush RL, Peden EK, et al. Carotid artery stenting with neuroprotection: assessing the learning curve and treatment outcome. *Am J Surg* 2005 Dec;190(6):850-857.
72. Taha MM, Sakaida H, Asakura F, et al. Access site complications with carotid angioplasty and stenting. *Surg Neurol* 2007;68(4):431-437.
73. Tan KT, Cleveland TJ, Berczi V, McKeivitt FM, Venables GS, Gaines PA. Timing and frequency of complications after carotid artery stenting: what is the optimal period of observation?. *J Vasc Surg* 2003;38(2):236-243.
74. Fox AJ. How to measure carotid stenosis. *Radiology* 1993;186:316-318.
75. Werhli FW, Shaw D, Kneeland JB (eds.) *Biomedical Magnetic Resonance Imaging: principles, methodology and applications.* New York: VCH Publishers Inc, 1, 1988.
76. Abragam A. *Principles of nuclear magnetism.* Oxford, England: Oxford University Press, 1961.
77. Sanz M, Sanz P, Cogollos, J. *Resonancia Magnética. Diagnóstico por Imagen.* Vol I. Pedrosa C, Casanova R. Ed. Mc Graw-Hill-Interamericana, Madrid, 1997.
78. Hashemi R.H, Bradley W.G. *MRI the Basics.* Ed. Williams & Wilkins, 1997.
79. Stark D.D, Bradley WG. *Resonancia Magnética. Vol I.* Ed. Hartcourt, 2000.
80. Schaefer PW, Grant P.E, González RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000;217:331-345.

81. Chien D, Kwong KK, Gress DR, Buonanno FS, Buxton RB, Rosen BR. MR difusión imaging of cerebral infarction in humans. *Am J Neuroradiol* 1992;13:1097-1102.
82. Lefkowitz D, LaBenz M, Nudo Sr, et al. Hyperacute ischemic stroke missed by Difusión-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1871-1875.
83. Wang PYK, Barrer PB, Wityk RJ, et al. Difusión-negative stroke: a report of two cases. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1876-1880.
84. Davis DP, Robertson T, Imbesi SG. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging versus computed tomography in the diagnosis of acute ischemic stroke. *J Emerg Med* 2006;31(3):269-277.
85. Muir K, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron J. Imaging of acute stroke. *The Lancet Neurology* 2006;5(9):755-768.
86. González RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al. Difusión-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999;210:155-162.
87. Lövblad K, Laubach H, Baird A, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *Am J Neuroradiol* 1998;19:1061-1066.
88. Nagura J, Suzuki K, Johnston SC, et al. Diffusion-weighted MRI in evaluation of transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12(3):137-142.
89. Crisóstomo RA, García MM, Tong DC. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34(4):932-937.
90. Winbeck K, Bruckmaier K, Etgen T, von Einsiedel HG, Röttinger M, Sander D. Transient ischemic attack and stroke can be differentiated by analyzing early difusión-weighted imaging signal intensity changes. *Stroke* 2004;35:1095-1099.
91. Winbeck K, Etgen T, von Einsiedel HG, Röttinger M, Sander D. DWI in transient global amnesia and TIA: proposal for an ischaemic origin of TGA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005;76(3):438 – 441.
92. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, DeLong DM, Alberts MJ. Infarct volume on aparent diffusion coefficient maps correlates with length of stay and outcome after middle cerebral artery stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15(3):188-191.
93. Sanák D, Nosál V, Horák D, et al. Impact of diffusion-weighted MRI – measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology* 2006;48(9):632-639.
94. Singer M, Chong J, Lu D, Schonewille W, Tuhim S, Atlas S. Diffusion-weighted MRI in acute subcortical infarction. *Stroke* 1998;29:133-136.
95. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol* 1989;46:660-662.
96. Withlow PL, Lylyk P, Londero H, et al. Carotid artery stenting protected with an emboli containment system. *Stroke* 2002;33:1308-1314.
97. Cremonesi A, Manetti R, Setacci F, Setacci C, Castriota F. Clinical advantages and complications of emboli protection devices in 442 consecutive patients. *Stroke* 2003;34:1936-1943.

98. Schlutter 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(6):1007-1013.
99. van Heesewijk HP, Vos JA, Louwense EZ, et al., and the Carotid PTA and stenting Collaborative Research Group. New brain lesions at MRI imaging after carotid angioplasty and stent placement. *Radiology* 2002;224:361-365.
100. Reimers B, Schluter M, Castriota F, et al. Routine use of cerebral protection during carotid artery stenting: results of a multicenter registry of 75 patients. *Am J Med* 2004;116(4):217-222.
101. Roh HG, Byun HS, Ryoo JW, et al. Prospective analysis of cerebral infarction after carotid endarterectomy and carotid artery stent placement by using diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 2005;26(2):376-384.
102. Maleux G, Demaerel P, Verbeken E, et al. 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. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1830-1833.
103. du Mesnil de Rochemont R, Schneider S, Yan B, Lehr A, Sitzer M, Berkefeld J. Diffusion-weighted MR imaging lesions after filter-protected stenting of high grade symptomatic carotid artery stenoses. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1321-1325.
104. Eskandari MK, Najjar SF, Matsumura JS, Kibe MR, Morasch MD. Technical limitations of carotid filter embolic protection devices. *Ann Vasc Surg* 2007;21(4):403-407.
105. Rapp JH, Wakil L, Sawhney R, et al. Subclinical embolization after carotid artery stenting: new lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging occur postprocedure. *J Vasc Surg* 2007;45(5):867-872.
106. Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schultz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 2003;34:813-819.
107. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:259-266.
108. Okhi T, Veith FJ. Carotid artery stenting: utility of cerebral protection devices. *J Invasive Cardiol* 2001;13:47-55.
109. Cao P, De RP, Verzini F, Maselli A, Norgiolini L, Giordano G. Outcome of carotid stenting versus endarterectomy: a case-control study. *Stroke* 2006;37:1221-1226.
110. Verzini F, Cao P, De RP, Parlani G, Maselli A, Romano L, et al. Appropriateness of learning curve for carotid artery stenting : an analysis of periprocedural complications. *J Vasc Surg* 2006;44:1205-1211.
111. Lin PH, Zhou W, Kougias P, El Sayed H, Lumsden AB. Assessing the learning curve of CAS. *Endovasc Today* 2006;8:68-74.
112. Hofmann R, Niessner a, Kypta A, Steinwender C, Kammler J, Kerschner K, et al. Risk score for peri-interventional complications of carotid artery stenting. *Stroke* 2006;37:2557-2561.
113. Henry M, Gopalakrishnan L, Rajagopal S, Rath PC, Henry I. Bilateral carotid angioplasty and stenting. *Catheter Cardiovasc Inter* 2005; 64:275-282.

- 114.Krapf H, Nagele T, Kastrup A, Buhning U, Gronewaller E, Skaly M, et al. Risk factors for periprocedural complications in carotid artery stenting without filter protection: a serial diffusion-weighted imaging. *J Neurol* 2006;253:364-371.
- 115.Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, et al. Carotid plaque echolucency increases de risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) strudy. *Circulation* 2004;110:756-762.
- 116.Brajesh KI, Hobson II RW. Píxel distribution análisis to identify unstable carotid plaque. *Endovasc Today* 2006;5:88-92.
- 117.Reiter M, Bucek RA, Effenberger I, Bottuch J, Lang W, Ahmadi R, et al. Plaque echolucency is not associated with the risk of stroke in carotid stenting. *Stroke* 2006;37:2378-2380.
- 118.Bendus M, Koltzenburg M, Bartsch AJ. Heparin anda ir filtros reduce embolia events caused by intra-arterial cerebral angiography. *Circulation* 2004;110:2110-2115.
- 119.Kastrup A, Gröschel K, Nägele T, et al. Effects of age and symptom status on silent ischemic lesions alter carotid stenting with and without the use of distal filter devices. *Am J Neuroradiol* 2008;29:608-612.
- 120.Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett H, from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Tral (NASCET) and the ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Group. " The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease". *Stroke* 2005; 36:27-31.
- 121.Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood presure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with isquemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-340.
- 122.Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease: The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995;91:1472-1479.
- 123.D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a múltiple ethnic group investigation. *JAMA* 2001;286:180-187.
- 124.Jaeger HJ, Mathias KD, Hauth E, et al: Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR imaging after stent implantation in the carotid artery. *Am J Neuradiol* 2002;23:200-207.
- 125.Pasterkamp G, Fitzgerald PF, de Kleijn DP: Atherosclerotic expansive remodeled plaques:A wolf in sheep´s clothing. *J Vasc Res* 2002;39:514-523.
- 126.Chamorro A: Role of inflammation in stroke and atherothrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(suppl 3):1-5.
- 127.Shah PK: Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(suppl1):S15-S22.
- 128.Meairs S, Hennerici M: Four-dimensional ultrasonographic characterization of plaque surface motion in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 1999;30:1807-1813.

129. Woolfenden A, O'Brien M, Schwartzberg R, Norbash A, Tong D. Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia precipitated by cerebral angiography. *Stroke* 1997;28:2311-2314.
130. Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, Grivé E, Molina C, Alvarez-Sabin J. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *Am J Neuroradiol* 2002;23:77-83.
131. Coutts SB, Hill MD, Simon JE, Sohn C-H, Scott JN, Demchuk AM, for the VISION study group. Silent ischemia in minor stroke and TIA patients identified on MR imaging. *Neurology* 2005;65:513-517.
132. Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, et al. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis. The Tromso Study. *Neurology* 2004;62:695-701.
133. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology* 2003;2:89-98.
134. Rao R. The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment. *Eur Neurol* 2001;46:63-69.
135. Vermeer S, Prins N, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal P, Breteler M. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348:1215-22.
136. Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown M, Newman S Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 2000;31:1329-1334.
137. 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. *Am J Neuroradiol* 2008;0:ajar.A1102v1-0.
138. Moftakhar R, Turk AS, Niemann D, et al. Effects of carotid or vertebrobasilar stent placement on cerebral perfusion and cognition. *Am J Neuroradiol* 2005;26:1772-1780.
139. Niesen W, Rosenkranz M, Eckert B, et al. Hemodynamic changes of the cerebral circulation after stent-protected carotid angioplasty. *Am J Neuroradiol* 2004;25:1162-1167.
140. Gauthier J-Y, Delmaire C, Henon H, et al. Diffusion/perfusion-weighted magnetic resonance imaging after carotid angioplasty and stenting. *J Neurol* 2004;251:1060-1067.
141. Wilkinson ID, Griffiths PD, Hoggard N, et al. Short-term changes in cerebral microhemodynamics after carotid stenting. *Am J Neuroradiol* 2003;24:1501-1507.
142. Lacroix V, Hammer F, Astarci P, et al. Ischemic cerebral lesions after carotid surgery and carotid stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(4):430-435.
143. Kim SJ, Roh HG, Jeon P, et al. Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR imaging after protected carotid artery stenting: comparison of distal balloon and filter device. *Korean J Radiol* 2007;8:276-285.
144. Lövblad KO, Plüschke W, Remonda L. Diffusion-weighted MRI for monitoring neurovascular interventions. *Neuroradiology* 2000;42:134-138.

145. Jaeger HJ, Mathias KD, Drescher R, et al. Diffusion-weighted MR imaging after angioplasty or angioplasty plus stenting of arteries supplying the brain. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1251-1259.
146. Hauth EA, Jansen C, Drescher R, et al. MR and clinical follow-up of Diffusion-weighted cerebral lesions after carotid artery stenting. *Am J Neuroradiol* 2005;26:2336-2341.
147. Kastrup A, Nägele T, Gröschel K, et al. Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke* 2006;37:2312-2316.
148. Asakura F, Kawaguchi K, Sakaida H, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in carotid angioplasty and stenting with balloon embolic protection devices. *Neuroradiology* 2006;48:100-112.
149. Asakura F, Kawaguchi K, Sakaida H, et al. Diffusion-weighted MR imaging in carotid angioplasty and stenting with protection by the reversed carotid arterial flow. *Am J Neuroradiol* 2006;27:753-758.
150. Ohki T, Veith F. Critical analysis of distal protection devices. *Seminars in Vascular Surgery* 2003;16(4):317-325.
151. Müller-Hülsbeck S, Jahnke T, Liess C, et al. In vitro comparison of four cerebral protection filters for preventing human plaque embolization during carotid interventions. *J Endovasc Ther* 2002;9:793-802.
152. Ohki T, Marin ML, Lyon RT. Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential. *J Vasc Surg* 1998;27:463-471.
153. Manninen HI, Rasanen HT, Vanninen RL, Vainio P, Hippelainen M, Kosma VM. Stent placement versus percutaneous transluminal angioplasty of human carotid arteries in cadavers in situ: distal embolization and findings at intravascular US, MR imaging and histopathological analysis. *Radiology* 1999;212:483-492.
154. Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram S, Kastrup A. New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy. A systematic review of the literature. *Stroke* 2008;39:1911-1919.
155. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet* 2003;361:1241-1246.