

Universidad Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorat en Medicina Interna

**FUNCIONES COGNITIVAS Y REVASCULARIZACIÓN
CAROTÍDEA MEDIANTE STENT POR VÍA
TRANSCERVICAL CON FLUJO REVERSO**

Tesis Doctoral 2015

Gemma Ortega Linares

Directores de Tesis

Dra. Beatriz Álvarez García

Dr. José Álvarez Sabín

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA VALL D'HEBRÓN

Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular

Servicio de Neurología

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. IRRIGACIÓN ENCEFÁLICA	5
1.1.1. Sistema Carotídeo	8
1.1.2. Sistema Vertebrobasilar	12
1.1.3. Territorios Vasculares	13
1.2. ICTUS	17
1.2.1. Incidencia, prevalencia y mortalidad	19
1.2.2. Entidades nosológicas	20
1.2.3. Etiología del ictus isquémico	21
1.3. ATEROSCLEROSIS Y ESTENOSIS CARÓTIDEA	23
1.3.1. Aterosclerosis	25
1.3.2. Diagnóstico de la estenosis carotídea	27
1.4. ESTADO ACTUAL DE LAS TÉCNICAS DE REVASCULARIZACIÓN CAROTÍDEA	33
1.4.1. Trombo-endarterectomía carotídea (TEA)	37
1.4.2. Angioplastia y Stent carotídeo (ACS)	37
1.5. PROTECCIÓN CEREBRAL	41
1.6. DETERIORO COGNITIVO DE TIPO VASCULAR	43
1.6.1. Concepto y Frecuencia	45
1.6.2. Factores de Riesgo de la Demencia Vascular	46
1.6.3. Fisiopatología	51
1.6.4. Manifestaciones Clínicas	52

1.6.5. Clasificación del Deterioro Cognitivo de Tipo Vascular	53
1.6.6. Subtipos de Deterioro Cognitivo de Tipo Vascular (DCV)	54
<i>Deterioro Cognitivo Leve de tipo Vascular (DCL-V)</i>	
<i>Demencia Vascular</i>	
<i>Demencia Post Infarto (DPI)</i>	
<i>Demencia Multi-infarto (DMI)</i>	
<i>Demencia por infarto estratégico</i>	
<i>Hemorragia Intracerebral</i>	
<i>Demencia Vascular</i>	
<i>Demencia Mixta</i>	
1.7. PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DEL DETERIORO COGNITIVO	61
DE TIPO VASCULAR DCV	
2. HIPÓTESIS	69
3. OBJETIVOS	73
4. METODOLOGÍA	77
5. PUBLICACIONES	83
6. RESULTADOS	87
7. DISCUSIÓN	97
8. CONCLUSIONES	103
9. BIBLIOGRAFÍA	107

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

AB: Arteria Basilar

ACA: Arteria Cerebral Anterior

ACC: Arteria Carótida Común

ACE: Arteria Carótida Externa

ACI: Arteria Carótida Interna

ACIt: Arteria Carótida Interna Terminal

ACM: Arteria Cerebral Media

AcoA: Arteria Comunicante Anterior

AcoP: Arteria Comunicante Posterior

ACP: Arteria Cerebral Posterior

ACS: Angioplastia y Stent Carotídeo

ACV: Accidente Cerebro Vascular

ACxFA: Arritmia Cardíaca por Fibrilación Auricular

AIT: Ataque Isquémico Transitorio

ARM: Angiografía por Resonancia Magnética

ARWMC: Rating Scale for Age-Related White Matter Changes

ATC: Angiografía por Tomografía Computerizada

BOD: Balones de Oclusión Distales

CA: Coroidea Anterior

CADASIL: Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía

CI: Cardiopatía Isquémica

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DCTV: Deterioro Cognitivo de tipo Vascular

DM: Diabetes Mellitus

DMI: Demencia Multi-infarto

DNIR: Déficit Neurológico Isquémico Reversible

DPD: Distales a la placa de ateroma

DPI: Demencia Post-Infarto

DPP: Dispositivos de Protección Proximal

DVS: Demencia Vascul ar Subcortical

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECoG: Estado Cognitivo Global

ECV: Enfermedad Cerebro Vascul ar

FA: Fibrilación Auricular

FD: Filtros Distales

GDS: Global Deterioration Scale

HSB: Hiperintensidades de Sustancia Blanca

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

LDL: Low Density Lipoproteins

Mo-Ma: Oclusión por Aspiración

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAD: Presión Arterial Sistólica y Diastólica

PAES: Oclusión con inversión de Flujo Vía Transfemor al

RC: Revascularización Carotídea

RM: Resonancia Magnética

SC: Stent Carotídeo

TEA: Trombo-endarterectomía caotídea

TSA: Troncos Supraórticos

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Una de las materias más antiguas juntamente con la propia ciencia es el estudio del cerebro. Hace ya más de 2000 años la figura de Hipócrates indicó que “*el estudio de la mente comienza y continúa en el cerebro*”. Aunque como vemos hace ya muchos años los que lleva en auge dicha materia no hace tanto del nacimiento de un nuevo término como es el que conocemos como “Neurociencia”.

Michael I. Posner y Marcus E. Raichle en su libro “*Images of Mind (1999)*” la definen así: “*Es el estudio de cómo se construyen los cerebros*”. Otras muchos autores explican cómo a partir de la unificación de mente y cerebro dicho vocablo “Neurociencia” abarca gran variedad de campos de estudio, incluyendo varias perspectivas y distintos puntos de vista, pero que en definitiva, comprenden los pilares básicos de la formación del sistema nervioso.

La fusión de la Ciencia Cognitiva con la Neurociencia ha dado lugar a lo que conocemos como “Neurociencia Cognitiva” fundamentada en recientes métodos de estudio cerebrales en acción y en tiempo real. Para Eric Kandel es la “*Rama de la ciencia que aportó a la moderna Psicología Cognitiva métodos biológicos para estudiar los procesos mentales*”. (En Busca de la Memoria, 2007).

Cognición (*del latín: cognoscere, ‘conocer’*) es definida “*como la facultad de un ser vivo para procesar información a partir de la percepción, el conocimiento adquirido (experiencia) y características subjetivas que permiten valorar la información*”. El ser humano procesa cognitivamente de manera individual en base a nuestras creencias, valores, entorno o personalidad. Estos procesos o funciones cognitivas están fundamentados en procesos tan complejos como el razonamiento, el aprendizaje, la atención, la resolución de problemas, la memoria, la toma de decisiones y el procesamiento del lenguaje.

Dichas funciones neurocognitivas obedecen a una extensa red neuronal que conecta el funcionamiento de regiones corticales y subcorticales. En cada territorio cerebral convergen multitud de redes neurocognitivas. Por ello ante una o varias lesiones en distintos territorios cerebrales pueden inferir alteración de una misma función neurocognitiva y por el contrario, la alteración de un mismo territorio cerebral puede conllevar alteraciones neurocognitivas de distinta índole.

Para poder entender la distribución cerebral de hoy en día hemos de remitirnos a la evolución filogenética del sistema nervioso central. Este progreso ha permitido en nuestra especie de humanos obtener sistemas cerebrales de mayor complejidad.

La patología cerebral vascular es la más frecuente dentro de las enfermedades neurológicas. Dada su estrecha relación con la cognición y para poder tener así una visión holística de lo que se propone en este trabajo expondremos en un primer apartado una resumida base teórica sobre la fisiología y funcionamiento vascular cerebral para poder entender el daño cognitivo de tipo vascular y finalizar presentando los objetivos, metodología, resultados y discusión de la presente investigación.

1.1. IRRIGACIÓN ENCEFÁLICA

1.1. IRRIGACIÓN ENCEFÁLICA

La circulación encefálica difiere del sistema del sistema circulatorio del resto del organismo. Muestra gran variabilidad individual, tanto desde el punto de vista anatómico y funcional y dispone de una gran capacidad adaptativa a distintas tesituras fisiológicas y patológicas.

El Sistema Nervioso Central del hombre recibe el 20% del débito cardíaco. El cerebro es irrigado a partir de dos sistemas vasculares, uno anterior, el *Sistema Carotídeo*; y uno posterior, el *Sistema Vertebral*. Existen dos tipos de arterias: (1) grandes arterias de conducción que se extienden desde la superficie inferior del cerebro hacia las superficies laterales de los hemisferios, tronco encefálico y cerebelo (2) las arterias perforantes que se originan de las arterias de conducción y penetra en el parénquima cerebral irrigando así áreas más específicas. Se dan interconexiones entre las arterias de conducción en el cuello a través de ramas musculares y en la base del cerebro a través de los vasos que conforman el polígono de *Willis*. El tamaño de la circulación colateral y su capacidad de suplir regiones con obstrucción transitoria o permanente del flujo es muy variable.

Las grandes arterias de conducción se originan desde el tercer arco aórtico embrionario. La arteria carótida interna y sus ramas se desarrollan a partir de este arco; por otro lado, la arteria carótida común se desarrolla de la conexión entre las raíces aórticas ventral y dorsal del tercer y cuarto arco aórtico, respectivamente. Las arterias vertebrales se originan de anastomosis laterales entre arterias intersegmentarias, estableciendo un remanente cervical de este sistema arterial que involuciona durante la embriogénesis. El desarrollo del flujo cerebral a partir de diversos puntos permite una mayor variabilidad de la naturaleza del flujo arterial y la existencia de un sistema de anastomosis que confirme el flujo.

1.1.1. SISTEMA CAROTÍDEO [1]

➤ **ARTERIAS CARÓTIDAS INTERNAS**

Las Arterias Carótidas Internas irrigan la porción anterior del cerebro. Se originan, a nivel del ángulo de la mandíbula, a partir de las arterias carótida común (ACC) derecha (que nace del tronco braquiocefálico) e izquierda (que nace directamente del arco aórtico), y se bifurcan formando las arterias carótidas interna (ACI) y externa (ACE). Ascenden enfrente de los procesos transversos de las 3 vertebrae cervicales superiores sin ramificarse en el cuello.

La **arteria carótida primitiva derecha** deriva del tronco braquiocefálico arterioso, junto con la arteria subclavia de ese lado, asciende hasta terminar a nivel del borde superior del cartílago tiroides dividiéndose en las arterias carótida externa y carótida interna. Irriga la cara, la oronasofaringe y las meninges. Está fraccionada en 4 troncos arteriales: 1. *Ramas Anteriores*: tiroidea superior, lingual, facial y facial transversa; 2. *Ramas Posteriores*: occipital y auricular; 3. *Ramas Terminales*: temporal superficial y maxilar interna.

La **arteria carótida primitiva común izquierda** mide de 20 a 25 mm de longitud, situándose en primer lugar por delante la tráquea y luego inclinándose a su izquierda. Finaliza a nivel del borde superior del cartílago tiroides, en las dos ramas terminales (carótida externa y carótida interna).

* La **arteria carótida externa** irriga el macizo facial, las meninges y el trayecto extracraneal de los nervios craneales.. Da lugar a las siguientes ramas: arteria tiroidea superior, faríngea ascendente, lingual, facial, occipital, auricular posterior, temporal superficial y maxilar interna.

* La **arteria carótida interna** está dividida en 5 porciones: *bulbo carotídeo*, *cervical*, *petroso*, *cavernoso* y *cerebral*.

El *bulbo carotídeo* es una dilatación localizada en su origen continuando con el segmento cervical, ascendiendo por delante de los procesos transversos de las vértebras cervicales y no presentando ninguna ramificación.

Ingresa en la cavidad craneal por el conducto carotídeo del peñasco del hueso temporal (porción petrosa) y se introduce en el seno cavernoso donde dibuja un trayecto de S itálica que se conoce con el término de sifón carotídeo (porción cavernosa); presentando dos acodaduras: una de concavidad posterior, a nivel del suelo de la silla turca, y otra, de concavidad anterior; la arteria atraviesa entonces la duramadre del seno cavernoso y se introduce en el espacio leptomeníngeo (segmento cerebral) difundiendo una rama colateral: la arteria oftálmica y dividiéndose en las siguientes ramas terminales: las arterias cerebrales anterior y media, la arteria comunicante posterior y la arteria coroidea anterior.

1. *CERVICAL*: Se expande desde el origen de la arteria hasta su entrada en el canal carotídeo. No presenta colaterales, solamente en su inicio podemos observar el seno Carotídeo. 2. *INTRAPETROSA*: se presenta a través de la porción petrosa del hueso temporal. Es la primera porción que presenta colaterales y se acompaña por estructuras nerviosas simpáticas. Las colaterales que expulsa son dos: *Arteria Caroticotimpánicas* (pequeñas ramas que se dirigen a las región timpánica del oído) y *Arteria del canal pterigoideo* (se dirige a la base de los procesos pterigoideos). 3. *INTRACAVERNOSA*: cursa dentro del seno cavernoso. En esta porción se encuentra el sifón. Despide 1 arteria y 6 ramas (*arteria hipofisiaria inferior, ramo basilar para la tienda del cerebelo, ramo marginal para la tienda del cerebelo, ramos para los nervios que por allí pasan como son el IV, VI, VI y V2 par, ramos meníngeos, ramos para la pared del seno cavernoso, ramos para el ganglio del V par*). 4. *CEREBRAL*: situada entre la salida del seno y la bifurcación de la arteria (supraclinoideo).

Todas las ramas principales de la arteria se originan de éste segmento. En el punto donde la arteria pasa de la porción cavernosa a la porción cerebral nace la Arteria Oftálmica dando lugar a las arterias terminales y dos colaterales importantes. Las partes colaterales son: la *Arteria Comunicante Posterior (ACoP), *Coroidea Anterior (CA). Como arterias terminales vamos a tener: la Arteria Cerebral Media (ACM) y *Cerebral Anterior (ACA).

* La Arteria Olfálmica es la primera rama, nace fuera del seno cavernoso. Da lugar a la Arteria Central de la Retina. Dispone de extensas conexiones anastomóticas con ramas del Sistema Carotídeo Externo, aspecto importante para establecer una circulación colateral en el caso de oclusión del sistema carotídeo interno en el cuello.

* La Arteria comunicante posterior es la segunda rama de la arteria carótida interna. Enlaza la Arteria Carótida Interna con la Cerebral Posterior, constituyendo la principal interconexión entre el sistema circulatorio anterior y posterior del encéfalo.

Las ramas de esta Arteria irrigan: rodilla y parte anterior del brazo posterior de la cápsula interna, parte anterior del tálamo, porciones del hipotálamo y subtálamo.

* La Arteria Coroidea Anterior es importante por su recorrido y la cantidad de ramas colaterales que da. Estas ramas irrigan: Tracto Óptico, Cuerpo Geniculado Lateral, Cola del Núcleo Caudado, Globo Pálido, Sustancia Negra, Núcleo Rojo, Amígdala, Tuberculum cinereum, Hipocampo Anterior, Plexo Coroideo (Cuerno Temporal), Rodilla y Brazo Posterior de la Cápsula Interna y da Ramos para Sustancia Perforada Anterior. La arteria coroidea anterior es una de las principales para la irrigación de estructuras internas.

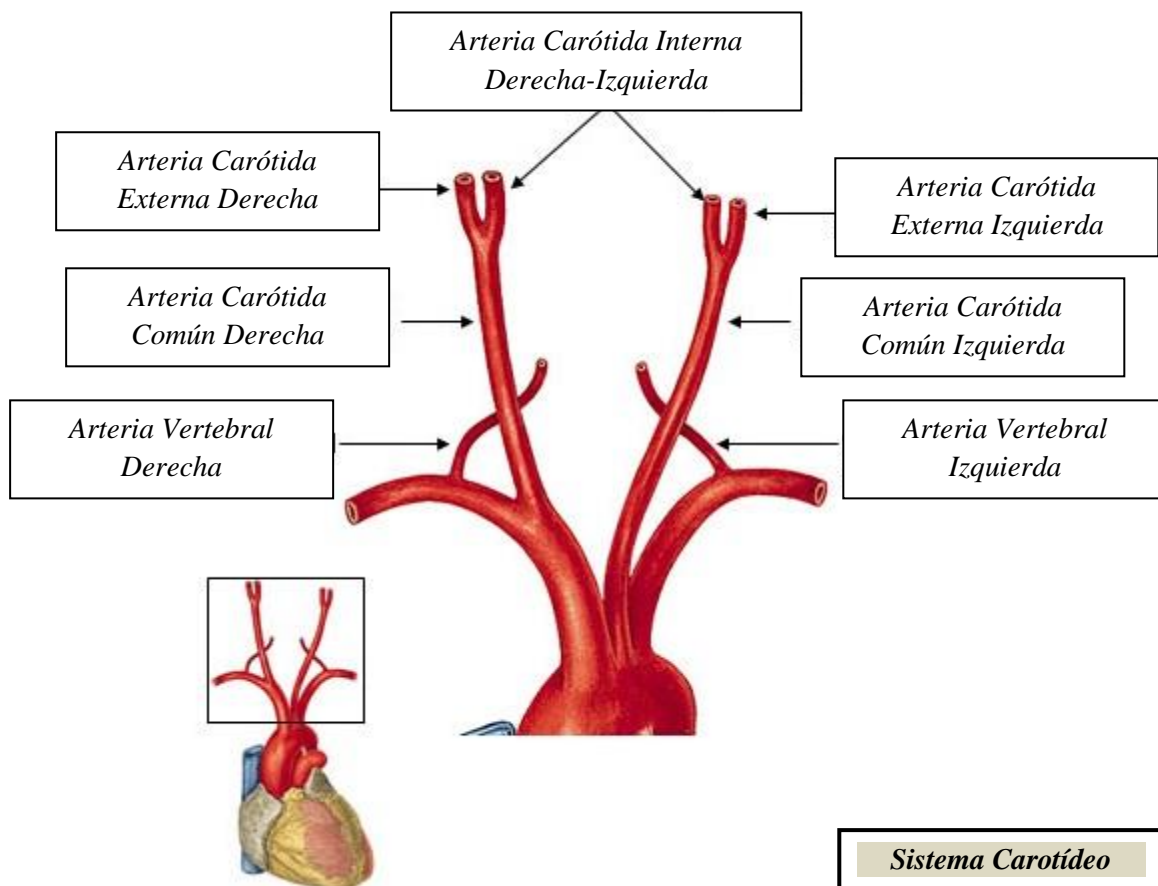
* La Arteria Cerebral Anterior es la ramificación terminal más pequeña de la arteria carótida interna. Irriga la cara medial del hemisferio cerebral hasta la fisura parietooccipital. Ambas arterias cerebrales anteriores están conectadas a través de la Arteria Comunicante Anterior, lo suficientemente grande como para ser una importante vía de circulación colateral, enlazando los sistemas carotídeos de ambos lados (es la arteria conectora anterior del polígono de Willis).

- La Arteria Comunicante Anterior separa a la Arteria Cerebral Anterior en una porción Pre-comunicante y Post-comunicante.
- El segmento pre-comunicante, origina arterias cortas que penetran en la sustancia perforada anterior, e irrigan el quiasma óptico, la hipófisis y el septum pellucidum.
- El segmento post-comunicante, se inicia por delante del cuerpo caloso, y difunde un número variable de ramas corticales que se extienden en la superficie medial del hemisferio cerebral para irrigar:
 - Porciones superior, medial y anterior de los lóbulos frontales
 - Superficie medial de los hemisferios cerebrales hasta el rodete del cuerpo caloso (Fisura Parieto-occipital)

- Una porción de corteza de aprox. 2,5 cm de ancho en la superficie hemisférica lateral adyacente.

Debido a que la porción de corteza sensitiva (giro postcentral) y motora (giro precentral) que se encuentra en la superficie medial del cerebro corresponde a las extremidades inferiores, la obstrucción de esta arteria deriva en una parálisis o paresia de la extremidad inferior contralateral (hemiplejía o hemiparesia de predominio crural) con grados variables de hipoestesia. Las ramas más importantes de la Arteria Cerebral son: Arteria Recurrente de Heubner, Orbitofrontal, Frontopolar, Callosamarginal y Pericallosa.

* La Arteria Cerebral Media es la rama terminal de la arteria carótida interna. Es la más grande y se origina en la parte lateral de la arteria carótida interna. Irriga toda la superficie lateral de los hemisferios cerebrales, exceptuando la estrecha banda irrigada por la arteria cerebral anterior, el polo occipital y la cara inferolateral del hemisferio, que están irrigados por la arteria cerebral posterior. Esta arteria irriga la porción de la corteza motora y sensitiva primaria (y de asociación) correspondiente a la extremidad superior, cara, lengua y parte de la extremidad inferior: área de Broca, corteza prefrontal, corteza auditiva 1ª y de asociación (incluso Wernicke), corteza de asociación principal (giros supramarginal y angular).



1.1.2. SISTEMA VERTEBROBASILAR

➤ ARTERIAS VERTEBRALES

Irrigan la porción posterior del cerebro. Nacen en la primera porción de las arterias subclavias. En algunos casos pueden originarse desde la Aorta. Repetidamente, hay una gran arteria vertebral (generalmente la izquierda) y otra pequeña, existiendo una gran variabilidad en el tamaño de estas arterias. Las Arterias Vertebrales ascienden dentro de los orificios de los procesos transversos de las 6 primeras vértebras cervicales. Una vez han dejado los orificios de los procesos transversos (a nivel de C1), giran medialmente para introducirse en cráneo a través del foramen magno, cruzando las meninges hasta alcanzar el espacio subaracnoideo y localizarse a cada lado de la cara ventral del bulbo raquídeo, lateralmente a las pirámides.

En la porción anterior del bulbo raquídeo ambas arterias vertebrales se unen y forman la Arteria Basilar ascendiendo en un surco en la cara anterior del puente. En el límite superior del puente, la Arteria Basilar se divide en las dos Arterias Cerebrales Posteriores. Existen anastomosis entre la circulación carotídea y vertebrobasilar a nivel

de las **Arterias Comunicantes Posteriores** y entre las Ramas Leptomeníngicas sobre los hemisferios que interconectan flujo de las arterias cerebrales media y posterior.

* La **Arteria Basilar** es una arteria única formada por la unión de ambas arterias vertebrales, finalizando por la bifurcación en las dos arterias cerebrales posteriores. Mantiene un trayecto ascendente por la cara anterior de la protuberancia durante unos 2.5-3.5 cm, dando lugar a las siguientes arterias eferentes:

- *Arterias Medianas*
- *Arterias Paramedianas*
- *Arterias Circunferenciales*

* La **Arteria Cerebral posterior**, se origina como rama terminal de la arteria basilar. En el 70% de los casos se origina de la basilar, 20-25% de la Art. Carotida, 5-10% de ambos lados. El origen puede ser asimétrico, naciendo de la basilar en un lado y de la carótida interna en el otro. Luego se curva lateralmente y hacia atrás alrededor del mesencéfalo y se une con la rama comunicante posterior de la arteria carótida interna.

1.1.3. TERRITORIOS VASCULARES [2]

La arteria cerebral media (ACM) recibe también el nombre de Silviana, puesto que su tronco principal sigue el curso de la cisura de Silvio. La arteria cerebral media del hemisferio izquierdo se puede denominar “arteria de la Afasia” porque irriga la totalidad de las áreas cerebrales que producen síndromes afásicos. En el lóbulo frontal, irriga las áreas motoras primarias responsables del movimiento de las extremidades contralaterales, las áreas terciarias (córtex prefrontal dorsolateral) que tienen a su cargo funciones cognitivas complejas.

* La **arteria cerebral anterior (ACM)**

Es una rama de la carótida interna y se origina en el lugar donde ésta se divide en cerebral anterior y cerebral media. Se introduce por la cisura interhemisférica y rodea la rodilla del cuerpo calloso. Da lugar a ramas corticales y profundas. Las ramas corticales irrigan la porción superior (convexidad) de la cara dorsal de los lóbulos frontales y

parietales, la cara medial de los lóbulos frontales y parietales, la cara medial de los lóbulos frontales y parietales (a excepción del último tercio del parietal) y el cuerpo calloso. Las ramas profundas irrigan la cabeza del núcleo caudado, la rodilla de la capsula interna y parte del tálamo e hipotálamo (mediante la arteria de Heubner).

La oclusión de las arterias cerebrales anteriores y de sus ramificaciones producen infarto de la superficie anteromedial de los hemisferios cerebrales, originando paraplejia de las extremidades inferiores y en menor grado en cara y manos, incontinencia, afasia abúlica y motora, y sintomatología del lóbulo frontal (cambios de personalidad). La oclusión unilateral produce déficits sensoriales contralaterales, con intervención de la extremidad inferior y en menor proporción de la cara y las manos, tal y como podemos comprobar en el humúnculo motor.

* La *arteria cerebral media (ACM)*

Al igual que la cerebral anterior es una rama de la carótida interna que se inicia en la bifurcación antes descrita. Se introduce en la cisura de Silvio y en la ínsula de Reil. En su trayecto distinguimos ramas corticales y profundas. Las ramas corticales sobresalen a lo largo de la cisura de Silvio irrigando la corteza de la cara lateral, a excepción de una franja paralela al borde cóncavo (que es irrigada por la cerebral anterior), el polo occipital y otra franja paralela al borde cóncavo inferior (que es irrigada por la cerebral posterior). Las ramas profundas parten por los orificios del espacio perforado anterior y se dirigen a irrigar el Caudado (excepto su cabeza que la irriga la cerebral anterior), Tálamo (excepto su polo posterior), Pálido, Putamen, Claustro o Antemuro, Rodilla del brazo anterior de la cápsula interna, cápsula externa y cápsula extrema. Entre las arterias que van a la cápsula externa destacamos la llamada arteria de la hemorragia cerebral de Charcot. En general las ramas profundas de la cerebral media se conocen como lenticuloestriadas.

* La *Arteria cerebral posterior (ACP)* y *sistema vertebrobasilar*

La arteria cerebral posterior se origina en la arteria basilar. Irriga la parte posterior del lóbulo temporal y el lóbulo occipital por numerosas ramas terminales, algunas de estas ramas penetran, por medio de la cisura mediana, en la cara interna e irrigan la parte que no ha sido irrigada por la arteria cerebral anterior.

Destacamos varias por la importancia de la zona que les corresponde irrigar, así distinguimos: la arteria calcariana que irriga las áreas visuales. Ramas que penetran por el espacio perforado posterior e irrigan a la epífisis, parte posterior del triángulo y parte posterior del tálamo. Arteria coroidea posterior atraviesa el espacio perforado posterior e irriga los plexos coroideos, fundamentalmente a los del III ventrículo. Arteria coroidea anterior, rama de la carótida interna. Se introduce por el espacio perforado anterior en los hemisferios cerebrales para irrigar a los plexos coroideos de los ventrículos laterales y al brazo occipital de la cápsula interna.

1.2. ICTUS

1.2. ICTUS

1.2.1. INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD

Las enfermedades vasculares, formadas por la cardiopatía isquémica (CI), la enfermedad cerebrovascular (ECV) y la arteriopatía periférica, lideran la primera causa de hospitalización y muerte, [3,4] provocando un alto porcentaje de discapacidad en los países avanzados [5]. Su incidencia y prevalencia aumentan con la edad [6]. A causa del progresivo declive de la población española, estas enfermedades continuarán capitaneando el consumo sanitario, y sus trascendencias económicas, sociales y de salud pública tendrán un impacto significativo a corto y largo plazo [7].

El ictus incluye un conjunto de patologías que perturban transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes encefálicas como consecuencia de un trastorno circulatorio cerebral [8]. Los dos tipos principales son el isquémico, en el que el flujo sanguíneo inapropiado provoca una área circunscrita de infarto cerebral, y el hemorrágico en el que una extravasación sanguínea en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo produce lesión y desplazamiento de las estructuras cerebrales. El proceso patológico abarca cualquier lesión o alteración de la permeabilidad de la pared del vaso, oclusión de la luz por un trombo o émbolo, rotura de un vaso u otros cambios cualitativos de la sangre, como el incremento de la viscosidad.

La patología vascular compromete cambios burdos como las embolias, trombosis o rupturas de vasos, pero también otros trastornos primarios como la arteriosclerosis, la aterosclerosis, dilatación de los vasos por aneurismas, arteritis, o malformaciones del desarrollo.

La edad media de incidencia del ictus está situado en torno a los 69 años de edad en los hombres y en torno a los 73 años en las mujeres. La incidencia del infarto cerebral en la población de entre 45-84 años oscila entre 185 y 349 casos por 100.000 habitantes/año. Dependiendo de la etiología, el IC puede clasificarse en tres subtipos: *aterotrombótico* que representa aproximadamente el 30% de los casos, *cardioembólico* (20%) o *lacunar* (15%). Existen otras causas de menor frecuencia en el IC incluidas en la categoría de infarto de causa inusual (10%).

Cuando la etiología no puede ser fundamentada se clasifica como infarto de causa indeterminada, cuya frecuencia está alrededor del 25% de los infartos. La mortalidad del IC, teniendo en cuenta todos los subtipos etiológicos, está situado alrededor del 10% de los casos, y entre los supervivientes, aproximadamente el 50% presentan secuelas neurológicas invalidantes [9].

1.2.2. ENTIDADES NOSOLÓGICAS

La isquemia cerebral puede afectar a una zona encefálica, (isquemia cerebral focal), o afectar la totalidad del mismo, (isquemia cerebral total). La isquemia cerebral focal se fracciona a su vez en ataque isquémico transitorio (AIT) e infarto cerebral. La patología vascular hemorrágica puede dividirse en cinco entidades nosológicas: hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraventricular, hematoma subdural y hematoma extradural.

* El *ataque isquémico transitorio* (AIT) es un trastorno episódico y focal de la circulación cerebral de comienzo usualmente brusco que determina la aparición de alteraciones neurológicas, de breve duración (inferior a 24 horas, generalmente minutos) y con recuperación completa de la función alterada en el curso de las 24 horas siguientes al inicio del cuadro clínico.

* El *infarto cerebral* se produce por la oclusión de un vaso ocasionando falta de oxígeno (anoxia o hipoxia) y ocasionando necrosis tisular. Se presenta como consecuencia de la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un territorio encefálico determinado. En base a la evolución, el infarto cerebral se considera estable cuando no se modifica el cuadro tras las 24 horas de instauración, si se trata de una afectación del territorio carotídeo, o 72 horas si se trata del territorio vertebrobasilar. Se denomina infarto cerebral *progresivo* cuando las expresiones clínicas empeoran ya sea por la acentuación de los signos iniciales o por aparición de nuevos signos o síntomas. En base a su duración, se denomina *déficit neurológico isquémico reversible* (DNIR) cuando se recupera la función en el curso de tres semanas después del inicio del cuadro clínico. Las características radiológicas o patológicas de la necrosis tisular, determinan que el infarto cerebral se denomine *infarto cerebral isquémico* cuando la zona lesionada presenta sólo necrosis o *infarto cerebral hemorrágico* cuando el área de infarto demuestra la existencia de sangre extravasada.

1.2.3. ETIOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO

Las principales razones de la aparición de ictus isquémico son múltiples, pero podemos distinguir cuatro grandes grupos: la aterotrombosis, la embolia de origen cardíaco, los infartos lacunares y otras etiologías conocidas.

- **INFARTO CEREBRAL ATEROTROMBÓTICO**

Es de tamaño medio grande y puede tener cualquier localización. Para diagnosticarlo es necesaria la presencia de aterosclerosis clínicamente generalizada (cardiopatía isquémica o enfermedad vascular periférica) o la demostración de oclusión o estenosis (>50%, o <50% pero con dos o más factores de riesgo vascular) de las arterias extraintracraneales que expliquen los síntomas del paciente. El déficit neurológico comienza generalmente durante el sueño y se instaura en unas horas.

- **INFARTO CARDIOEMBÓLICO**

Es de tamaño medio, y de localización habitualmente cortical. Los síntomas aparecen durante la vigilia, en relación con la actividad física habitual, se instauran de forma brusca, y con frecuencia se acompañan inicialmente de disminución del nivel de conciencia. Existen síndromes clínicos como la afasia aislada o la hemianopsia homónima aislada, característicos de cardioembolismo. Para dictaminarlo es imprescindible la presencia de una cardiopatía embolígena, en ausencia de aterosclerosis generalizada.

- **INFARTO DE ORIGEN LACUNAR**

Caracterizados por una serie de síndromes vasculares característicos (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivomotor, hemiparesia-ataxia y disartria-mano torpe) que suelen aparecer en pacientes afectados de hipertensión. Son como consecuencia de arteriopatía de pequeño vaso, producida en la mayoría de los casos por enfermedad hipertensiva crónica que afecta a arteriolas y arterias de escaso diámetro (arterias perforantes) localizadas en regiones cerebrales profundas.

- **ETIOLOGÍA INDETERMINADA**

Isquemia de tamaño variable, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar. Su denominación viene determinada por:

- *Estudio incompleto*

- *Coexistencia de más de una etiología potencial.*

- *Por origen desconocido, en el que tras un exhaustivo estudio diagnóstico, se han descartado los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inhabitual (criptogénico).*

- **DISECCIÓN ARTERIAL**

Es responsable de hasta un 5 % de los ictus isquémicos en pacientes adultos jóvenes. Se dan como consecuencia de una rotura de la capa media de la arteria y su localización más usual es la ACI, en su porción extracraneal y las arterias vertebrales. La mayoría se producen en persona sanas aunque también pueden ser debidas a patología subyacente como la aterosclerosis, la necrosis quística de la media, la panarteritis nodosa o la enfermedad de moya-moya. En general estos pacientes gozan de un buen pronóstico con un elevado índice de recanalizaciones y una baja tasa de recurrencias [10].

1.3. ATEROSCLEROSIS Y ESTENOSIS **CARÓTIDEA**

1.3. ATEROSCLEROSIS Y ESTENOSIS CAROTÍDEA

1.3.1. ATEROSCLEROSIS [11,12]

La aterosclerosis es un síndrome caracterizado por el depósito e infiltración de sustancias lipídicas en las paredes de las arterias de calibre medio y grueso. Es la forma más común de arteriosclerosis. Provoca una reacción inflamatoria y la multiplicación y migración de las células musculares lisas de la pared, produciendo estrechamientos de la luz arterial. Los engrosamientos son denominados placa de ateroma. Las placas de ateroma o ateromas son lesiones focales que se inician en la capa íntima de una arteria.

Morfología

Presentan un núcleo central blando, formado por lípidos (colesterol y sus ésteres), cubierto por una capa fibrosa. Normalmente ocupan una parte de la circunferencia de la pared arterial que va aumentando a medida que la enfermedad progresa.

1- Se puede producir la rotura de la placa, su ulceración o erosión, provocando la exposición de agentes trombogénicos y generando la aparición de un trombo. Pueden llegar a bloquear un vaso situado por delante de la zona de la placa, produciendo una carencia de aporte sanguíneo en la zona irrigada por la arteria correspondiente (isquemia), que puede ser mortal si el bloqueo tiene lugar en una arteria coronaria o en una arteria cerebral. 2- Puede suceder una hemorragia en el interior de la placa, por rotura de los capilares internos existentes, dando lugar a un hematoma y favoreciendo la ruptura de la placa. 3- La vasoconstricción de la zona afectada puede también favorecer la ruptura de la placa.

Estos tres hechos condicionan la aparición de una placa inestable.

Patogenia

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico en la pared de las grandes arterias que sucede como respuesta a una agresión sobre el endotelio. El progreso de este proceso se da esencialmente en la capa íntima arterial donde se desarrolla la placa de ateroma.

Las noxas pueden ser una o varias variables en un mismo sujeto: tabaco, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiper-homocisteinemia, lipoproteínas, ácidos grasos libres o ciertas infecciones (*Helicobacter Pylori*, *Chlamydia pneumoniae*). La placa de ateroma se origina en la placa lipídica que se observa ya al nacimiento en las grandes arterias y se transforma con el transcurso del tiempo en la placa de ateroma, que inicialmente no provoca síntomas, pero que suele mostrarse por las enfermedades del síndrome ateroscleroso cuando están asociadas a los factores de riesgo de la aterosclerosis.

Los factores de riesgo inducen desgarros en la luz de las arterias de mediano y grueso calibre, en los que se depositan sustancias grasas, inflamación y finalmente estrechamiento de la luz de las arterias y obstrucción al flujo sanguíneo. El colesterol se deposita en el interior de las placas de ateroma cuando las concentraciones de las lipoproteínas de baja densidad o LDL son elevadas. Las células de la pared arterial interpretan este depósito como una invasión y estimulan al sistema inmune que provoca a su vez una inflamación. Las células inmunitarias son los monocitos circulantes que penetran en la pared de la arteria, transformándose en macrófagos y comenzando a fagocitar partículas LDL, convirtiéndose en células espumosas. La inflamación forma una cápsula de tejido fibroso entre la placa de ateroma y la arteria. A medida que avanza la placa de ateroma, se produce un estrechamiento o estenosis de la arteria, inicialmente parcial, hasta progresar a una completa obstrucción. Además la placa de ateroma es frágil y puede romperse, sangrar y formar un trombo o desprenderse de la pared de la arteria y provocar una embolia de colesterol.

De forma sintetizada, los elementos centrales de la patogénesis de la aterosclerosis son los siguientes:

- 1- Daño crónico del endotelio, producido habitualmente de forma sutil y progresiva, terminando con la disfunción del mismo, lo que genera una elevación de la permeabilidad, la adhesión de los leucocitos circulantes (inicialmente monocitos) y aparición de un potencial trombogénico.
- 2- Acumulación de lipoproteínas, fundamentalmente LDL, con alto contenido en colesterol, en la pared del vaso sanguíneo afectado (generalmente, en la capa íntima de una gran arteria).

- 3- Modificación de las lipoproteínas acumuladas en la lesión por oxidación.
- 4- Adhesión de los monocitos sanguíneos (y otros leucocitos) al endotelio, seguido por su migración hacia la íntima y su transformación en macrófagos y en células espumosas.
- 5- Adhesión de las plaquetas.
- 6- Liberación de factores por las plaquetas activadas, los macrófagos o las células vasculares, causando la migración de las células musculares lisas de la capa media de la arteria hacia la capa íntima.
- 7- Proliferación de las células musculares lisas en la íntima; estas células se modifican y elaboran componentes de la matriz extracelular, como colágeno y proteoglicanos, que se acumulan en la íntima, generando la cubierta fibrosa de la placa de ateroma.
- 8- Aumento en la acumulación de lípidos, tanto intracelularmente (en los macrófagos y en las células musculares lisas) como extracelularmente.
- 9- Las placas de ateroma pueden permanecer estables, con una densa capa fibrosa y un componente inflamatorio y lipídico poco importante. Estas placas, aunque pueden reducir de forma considerable la luz del vaso, generalmente no producen una lesión aguda.
- 10- Una placa puede evolucionar hacia inestable si presenta una capa fibrosa fina, un gran núcleo lipídico y un proceso inflamatorio importante. La ruptura de la placa puede dar lugar a un trombo.

1.3.2. Diagnóstico de la estenosis carotídea

El hallazgo de un soplo carotídeo tiene baja sensibilidad (11-51%), pero alta especificidad (94-99%) para la presencia de arteriosclerosis carotídea [13]. Cuando la estenosis es mayor del 90%, el soplo frecuentemente desaparece por disminución del flujo, aunque puede persistir un murmullo en estenosis superiores al 90%, e incluso tras la oclusión completa del vaso (probablemente por aumento del flujo en la carótida externa).

Aproximadamente un 25% de los soplos carotídeos detectados en la evaluación son sintomáticos, y este hallazgo es probable que esté relacionado con una estenosis carotídea significativa [13].

Aunque la auscultación de las arterias cervicales es una práctica de rutina en la exploración de un paciente de alto riesgo vascular, el hallazgo de un soplo carotídeo aislado se correlaciona más frecuentemente con arteriosclerosis sistémica (IAM, muerte cardiovascular) que como marcador de enfermedad cerebrovascular [14,15]. En el estudio más amplio de cribado realizado en pacientes asintomáticos, la prevalencia de estenosis carotídea > 35% en aquellos pacientes sin soplo fue de 6,6%, y la prevalencia de estenosis > 75% fue de 1,2%. Por lo tanto, el hallazgo de un soplo carotídeo tiene una sensibilidad y un valor predictivo positivo relativamente bajos para la detección de estenosis hemodinámicamente significativas [16]. La escasa fiabilidad de este hallazgo ha hecho que algunas organizaciones médicas (incluyendo la US Preventive Services Task Force y la Canadian Task Force) [17] hayan dejado de recomendar el examen sistemático de soplos carotídeos en pacientes asintomáticos. Todo paciente afectado de un ictus isquémico debe ser evaluado con pruebas de imagen para determinar la presencia o ausencia de enfermedad carotídea, tanto extra como intracraneal:

- Ecografía de los troncos supraaórticos y transcraneal (dúplex TSA-TC).*
- Angiotomografía computerizada multicorte TSA y cerebral (angio-TAC).*
- Angiorresonancia magnética TSA y cerebral (angio-RM).*
- Arteriografía TSA y cerebral digital con sustracción ósea.*

Estudio de troncos supraaórticos y estudio Transcraneal

En un estudio de TSA básico, se valoran de forma sistemática ambas carótidas comunes (ACC), carótidas internas (ACI) y carótidas externas (ACE) en el plano transversal y longitudinal, en sentido ascendente desde la base del cuello hasta el ángulo de la mandíbula, con el paciente en decúbito supino. Con el sistema dúplex, la evaluación se empieza habitualmente con un estudio morfológico de la pared arterial y las placas de ateroma en la imagen en modo B, y posteriormente se realiza el análisis hemodinámico mediante el modo color y las curvas de velocidad, con corrección del ángulo de

insonación (<60°). La evaluación ultrasonográfica de las placas de ateroma es de gran utilidad para poder así obtener información cuantitativa (número, grado y extensión) y cualitativa (ecogencidad, textura y superficie) para estimar el grado de inestabilidad y vulnerabilidad de la placa. La placa vulnerable se caracteriza por ser hipocogénica y de textura heterogénea, ya que dispone de un alto contenido en lípidos o de hemorragia intraplaca, y por disponer de una superficie irregular, debido a la presencia de ulceraciones. Este tipo de placa se asocia a un elevado riesgo de ictus, incluso en ausencia de estenosis de alto grado [18]. Por otra parte las placas más estables o crónicas son habitualmente hiperecogénicas y homogéneas, por su mayor contenido fibroso y los depósitos de calcio, y de superficie regular. La forma más óptima para determinar los diferentes patrones de flujo es el análisis morfológico del espectrograma Doppler: laminar (normal), turbulento (estenosis), de alta resistencia o pulsatilidad (preestenótico o por enfermedad de pequeño vaso) y amortiguado (postestenótico). La cuantificación del grado de estenosis se realiza sobre la base de criterios hemodinámicos como parámetro fundamental, aunque apoyándose en las características estructurales. El parámetro más utilizado es la VSP, basándose en el hecho de que en el lugar de máxima estenosis, para mantener el flujo sanguíneo constante, se produce un aumento de la velocidad sanguínea que se correlaciona con la reducción del diámetro arterial, aunque de forma no lineal.

La exploración neurosonológica, a nivel intracraneal, se realiza a través de ventanas acústicas, que corresponden a zonas de la estructura ósea craneal con menor grosor y agujeros naturales de la bóveda que permiten el paso de los US. Las principales ventanas acústicas son: la ventana transtemporal, a través de la cual se insonan la arteria carótida interna terminal (ACIt), la arteria cerebral media (ACM), la arteria cerebral anterior (ACA) y la arteria cerebral posterior (ACP), así como las arterias comunicantes anterior (AcoA) y posterior (AcoP) si están activas; la ventana suboccipital o transforaminal, para explorar la AV intracraneal y la arteria basilar (AB), y la ventana transorbitaria, por la que se exploran la arteria oftálmica y el sifón carotídeo

Angiografía por tomografía computarizada (ATC)

En la actualidad disponemos de nuevos sistemas de TC helicoidal y de sistemas de TC multidetector que nos permiten el uso de éstos en el algoritmo diagnóstico de la patología vascular [19]. La ATC presenta ciertas particularidades técnicas, ya que para obtener una imagen con la menor contaminación venosa posible se debe ajustar la velocidad del bolo a la de la adquisición.

Existen diferentes técnicas, como la precarga o *bolus tracking*, que permiten realizar la adquisición en el momento adecuado. En la ATC, la imagen angiográfica depende sólo de la presencia de contraste en el interior del vaso y no se ve influenciada por la dinámica ni por la velocidad del flujo. Los resultados obtenidos no están afectados por la existencia del flujo turbulento. Actualmente, en la estenosis carotídea se acepta que dos pruebas no invasivas (ECO-Doppler y AngioTC o AnhoRM) sean suficientes para un diagnóstico de fiabilidad sin necesidad de realizar arteriografía.

Angiografía por resonancia magnética (ARM)

La RM, gracias a la ausencia de radiación ionizante posibilita la realización de estudios sin la administración de contraste mediante diversas secuencias. Por otro lado, la introducción de equipos de RM de alto campo ha permitido obtener imágenes de mejor calidad. Los estudios de ARM pueden realizarse a partir de diferentes técnicas o secuencias que, básicamente, aprovechan el hecho de que los espines en movimiento corresponden a los espines de los glóbulos rojos del torrente sanguíneo.

Arteriografía TSA y cerebral digital con sustracción ósea

La arteriografía presenta un alto grado de definición y contraste, por lo que aporta una valiosa información sobre la morfología (luz arterial) y la dinámica del flujo. A la angiografía convencional se añadió la sustracción digital de las estructuras óseas (ASD), cosa que facilitó el estudio de la circulación intracraneal [19]. Existen además el mapa arteriográfico (*road mapping*) o las técnicas rotacionales que permiten el estudio 3D.

En relación con la patología vascular isquémica, esta técnica es la referencia actual en la gradación de la estenosis carotídea ateromatosa, y se ha correlacionado con el pronóstico del paciente, además de servir como parámetro en la toma de decisiones.

1.4. ESTADO ACTUAL DE LAS **TÉCNICAS DE** **REVASCULARIZACIÓN CAROTÍDEA**

1.4. ESTADO ACTUAL DE LAS TÉCNICAS DE REVASCULARIZACIÓN CAROTÍDEA

Los beneficios de la endarterectomía en aquellos pacientes con estenosis carotídea mayor del 70% comparados con aquellos tratados con el mejor tratamiento médico han sido evidenciados por el estudio NASCET [20] en pacientes sintomáticos y el estudio ACAS [21] en pacientes asintomáticos. Según el estudio NASCET, el riesgo acumulado de sufrir un evento cerebrovascular (ACV) ipsilateral fue del 26% a los 2 años en el grupo tratado con el mejor tratamiento médico y del 9% en los pacientes tratados quirúrgicamente. El riesgo perioperatorio (30 días) para cualquier ACV o muerte fue del 5.8%. La incidencia de ACV y muerte en 2 años fue reducida, de 13.1% en el grupo de aspirina a 2.5% en el grupo quirúrgico. De igual forma, un alto grado de estenosis fue directamente proporcional a un alto grado de riesgo de ACV, de manera que el rendimiento de los resultados de la endarterectomía fue mayor.

Las recomendaciones sobre la TEA en la estenosis asintomática de la carótida están basadas en gran parte en los resultados obtenidos de dos estudios aleatorizados de grandes dimensiones que comparaban la TEA con el mejor tratamiento médico. En el ACAS [21], se aleatorizó a un total de 1.662 pacientes con estenosis carotídea asintomática cuya reducción de diámetro era del 60% o superior. En este ensayo sólo se aceptó a cirujanos con un historial de seguridad excelente. En el ACST [22] 3.120 pacientes con una estenosis carotídea principalmente asintomática (el 12% tuvo síntomas al menos 6 meses antes) y superior al 60% se distribuyeron al azar a una TEA inmediata más tratamiento médico, o sólo a tratamiento médico hasta que la operación fuese necesaria. A pesar de diferir en los métodos, los resultados son muy similares. La reducción absoluta del riesgo a 5 años de ictus con cirugía fue de cerca del 5%, mientras que la reducción absoluta del riesgo de discapacidad o ictus mortal a 5 años fue de alrededor del 2,5%. Las principales diferencias entre los estudios fueron en base al riesgo operatorio combinado de ictus y muerte (1,5%; IC del 95%, 0,6-2,4% en el ACAS, frente al 3,0%; IC del 95%, 2,1-4,0% en el ACST).

Cabe destacar que la reducción del riesgo absoluto de ictus con TEA fue sólo de alrededor del 1% por año. Sintetizando, en aquellos pacientes asintomáticos la TEA debe estar reservada para un selecto grupo (hombres menores de 75 años, con una estenosis >60%, siempre y cuando la morbi-mortalidad del equipo quirúrgico sea menor del 3%).

De acuerdo con las guías actuales sobre el manejo de la estenosis carotídea [23], son recomendables las siguientes pautas de tratamiento según el grado de estenosis (calculados según el método NASCET) y la sintomatología:

* **Estenosis Asintomáticas.** En pacientes con estenosis <60% no se recomienda tratamiento revascularizador. En pacientes con estenosis >70% puede recomendarse TEA si el riesgo perioperatorio de muerte, ictus o IAM es <3%.

* **Estenosis Sintomáticas.** Se incluyen las estenosis carotídeas que producen clínica de amaurosis monocular transitoria ipsilateral, o síntomas hemisféricos ipsilaterales transitorios, o un ictus isquémico hemisférico ipsilateral, en los seis meses previos. Es recomendable el tratamiento conservador en aquellos casos de estenosis < 50%. Para aquellos sujetos con estenosis entre el 50-99% es recomendable tratamiento con TEA (recomendación clase I, nivel de evidencia A) o SC en pacientes seleccionados con riesgo quirúrgico general por comorbilidades o por factores anatómicos (recomendación clase I, nivel de evidencia B) cuando el grado de estenosis es superior al 70% medido por técnicas no invasivas o mayor del 50% si se documenta mediante angiografía y la tasa de ictus y morbilidad perioperatoria no excede el 6%.

La indicación de una u otra técnica debe tener en consideración variables individuales, como el estado general del paciente y los factores anatómicos locales. El estudio SAPHIRE [24] enumera condiciones de alto riesgo para practicar TEA (Tabla VII). En pacientes que cumplen estas condiciones, y bajo las condiciones adecuadas de morbi-mortalidad, puede indicarse el SC como primera opción de tratamiento.

1.4.1. TROMBO-ENDARTERECTOMÍA CAROTÍDEA

A comienzos de la década de 1990, después de la publicación del NASCET [20] y el ECST [25], resurge el interés por la TEA.

Existen dos técnicas quirúrgicas: la primera consiste en realizar una sección longitudinal de la ACI para extraer la placa ateromatosa. El cierre puede llevarse a cabo de forma primaria o mediante un parche; la segunda, requiere la sección transversal del origen de la ACI, con posterior eversión de la adventicia y de la media. Posteriormente se realiza la endarterectomía de la ACC mediante la técnica clásica. Finalmente se reanastomosa el bulbo de la ACI en la bifurcación.

1.4.2. ANGIOPLASTIA Y STENT CAROTÍDEO (SC)

Entre las ventajas de la ACS destacamos el hecho de ser menos invasiva, disponer de una mayor brevedad en los ingresos hospitalarios y presentar una menor probabilidad de mostrar complicaciones asociadas a enfermedades coronarias concomitantes. Se trata de un procedimiento en el cuál se puede monitorizar al paciente en tiempo real ya que éste permanece despierto a lo largo de la práctica. Las prácticas endovasculares pueden llevarse a cabo en lesiones mucho más cefálicas, e incluso en la carótida intracraneal. Los pacientes candidatos a beneficiarse de esta técnica son aquellos con “cuellos difíciles u hostiles” ya que en el caso de utilizarse la TEA puede comportar mayor dificultad.

Dentro de los candidatos, podemos incluir aquellos sometidos previamente o bien a radioterapia o bien a cirugía cervical previa además de aquellos sujetos traqueostomizados o los que presentan alto riesgo quirúrgico por comorbilidades. Los stents autoexpandibles han reemplazado los stents expandibles con balón. Actualmente los stents están hechos de nitinol (aleación de níquel con titanio que tiene memoria térmica y una mayor adaptabilidad a la pared del vaso) al contrario de los primeros que eran de cromo-cobalto. Podemos clasificarlos en base a: la apertura de la malla, de celda abierta (más navegables y más adaptables a las tortuosidades vasculares), de celda cerrada (con mayor tensión radial, mejor contención de la placa y teóricamente menor

potencial embolígeno) y los stents híbridos (de celdas cerradas en el centro y celdas abiertas en los extremos).

Uno de los problemas más importantes del SC es la posibilidad de embolización a ramas distales durante el procedimiento. Se han ideado distintos sistemas de protección cerebral que se detallan en el siguiente apartado.

1.5. PROTECCIÓN CEREBRAL

1.5. PROTECCIÓN CEREBRAL

Una de las dificultades de mayor importancia durante el implante de un SC es la embolización distal. Por ello se han sido diseñados distintos sistemas de protección cerebral para poder así minimizar las complicaciones embólicas durante este tipo de procedimiento. La manipulación intraluminal y la alteración de la pared arterial comportan un alto riesgo de migración y de embolismo distal [26]. No se dispone de una clara evidencia respecto a su uso, pero la recomendación es el uso de un sistema de protección durante la colocación de SC. [27].

Estos dispositivos se clasifican de la siguiente manera: a) distales a la placa ateromatosa (DPD), con balones de oclusión distal (BOD) o filtros distales (FD), b) dispositivos de protección proximal a la estenosis (DPP): oclusión con aspiración (Mo.Ma), oclusión con inversión de flujo vía transfemoral (PAES) o vía transcervical (sistema de Criado).

SISTEMAS DISTALES:

✓ Balón de oclusión distal:

En esta técnica se infla un balón de baja presión al final de una guía una vez atravesada la lesión carotídea. Entre las varias limitaciones que presenta este sistema encontramos: a) el balón de oclusión muestra protección sólo después de atravesar la lesión con la guía por lo que durante algunos pasos de la práctica el cerebro se encuentra desprotegido b) cabe la posibilidad de producirse un espasmo en la arteria carótida interna distal.

✓ Filtros distales:

Entre los beneficios de este tipo de filtros encontramos la capacidad de prevenir eventos embólicos sin interrumpir el flujo anterógrado. Por otra parte la mayor desventaja de este sistema es que su eficacia depende del tamaño de las celdas siendo en este caso probable que partículas muy pequeñas puedan embolizar a ramas distales cerebrales. Cabe destacar que no siempre el filtro se adapta al tamaño real del vaso.

SISTEMAS PROXIMALES:

- ✓ Oclusión proximal con aspiración (Mo.Ma.)consiste en el inflado de balones

Uno en CC y uno en carótida externa. En catéter MOMA no contacta con la lesión diana y en principio la placa es manipulada en condiciones de protección. Se puede realizar aspiración con jeringa para extracción de posibles fragmentos de la placa.

- ✓ Oclusión proximal con flujo invertido transfemoral (PAES: Parodi Anti-Emboli System).

Para una mayor protección cerebral a lo largo de la práctica quirúrgica la creación de un flujo inverso en la arteria carótida interna ha permitido obtener resultados muy beneficiosos respecto al resto de sistemas de protección. Parodi et al [28] analizaron la seguridad y la eficacia de este sistema en 100 pacientes considerados de alto riesgo invirtiendo el flujo en el 100 % de los casos. El 8 % de la muestra presentó intolerancia a la inversión del flujo y la tasa de ictus/muerte fue del 3 %. La tasa de éxito del procedimiento fue del 99 %. En base a los resultados obtenidos, este sistema creado por Parodi ha demostrado ser un método eficaz y seguro a la hora de proteger el cerebro durante el procedimiento del stenting carotídeo.

- ✓ Oclusión proximal con flujo invertido transcervical.

En esta ocasión hablamos del mismo sistema fisiológico. Se trata de crear un flujo invertido en la arteria carótida interna, pero se diferencia principalmente en que la fístula arteriovenosa se establece con la vena yugular interna. El abordaje es transcervical y el sistema fue descrito por Criado et al. [29] que trató a 50 pacientes mediante flujo invertido transcervical obteniendo un 100% de éxito en el procedimiento y no presentando estenosis residuales.

En esta tesis, el sistema de protección utilizado para la revascularización mediante stent carotídeo es el flujo invertido con abordaje transcervical.

1.6. DETERIORO COGNITIVO DE TIPO **VASCULAR**

1.6. DETERIORO COGNITIVO DE TIPO VASCULAR

1.6.1. CONCEPTO Y FRECUENCIA

La patología cerebrovascular es una de las enfermedades que más alteraciones neurocognitivas provoca. Acostumbra a cursar con afectación cerebral focal, aspecto que favorece y ha favorecido a lo largo de los años el estudio de las relaciones entre el cerebro y la conducta. En análisis lesional ha sido uno de los métodos más importantes de los que se ha nutrido la neuropsicología humana para así conocer, investigar e interpretar.

A continuación describiremos las características clínicas y anatomopatológicas de la patología cerebrovascular, haciendo mención a sus aspectos etiológicos, incidencia y a su curso.

La patología cerebrovascular es la más frecuente dentro de las enfermedades de carácter neurológico; representa aproximadamente un 50% de la patología neurológica hospitalaria y es la tercera causa de muerte. La enfermedad cerebrovascular denota una anomalía cerebral como consecuencia de un proceso patológico de los vasos sanguíneos. Estos procesos patológicos engloban cualquier lesión o alteración de la permeabilidad de los vasos, oclusión del vaso debido a trombosis o embolia, ruptura del vaso, incremento de la viscosidad u otros cambios cualitativos en la sangre. Los procesos patológicos pueden ser etiquetados a *grosso modo* como trombosis, embolia, disección o ruptura de un vaso, etc., pero también en base a la etiología los podemos denominar como aterosclerosis, hipertensión, aneurismas, malformaciones del desarrollo, etc. [30].

La mayoría de las enfermedades cerebrovasculares comportan alteraciones neurocognitivas, ya sea por afectación de la sustancia gris neocortical, del córtex límbico, de los núcleos grises de la base o de la sustancia blanca. A nivel clínico, los datos de la exploración neuropsicológica nos posibilitan detectar la probable localización de la lesión responsable de un determinado trastorno neurocognitivo, de carácter, emoción o personalidad.

Teniendo en cuenta este aspecto, la exploración neurocognitiva actúa con la intención de localizar al igual que la exploración neurológica o a las técnicas de neuroimagen, como la Tomografía Computarizada (TC) o la Resonancia Magnética (RM). En algunos casos, los resultados obtenidos de la exploración neuropsicológica pueden ser los únicos indicativos de la existencia de lesión cerebral.

La exploración neuropsicológica es útil no sólo en el caso de cambios estructurales focales o difusos, sino también en la detección de alteraciones como consecuencia de cambios metabólicos. Por ejemplo, en la fase aguda de un infarto cerebral, el déficit neuropsicológico observado excede al que corresponde a la propia lesión estructural, probablemente evidenciando alteraciones de la zona de penumbra isquémica y poniendo de manifiesto trastornos en zonas distales funcionalmente relacionadas con el lugar concreto de la lesión [31].

La patología cerebrovascular, al ser la patología de mayor frecuencia, es también la más utilizada en la exploración y la investigación neuropsicológica. De todos modos, como modelo lesional focal, tiene el inconveniente de que en general afecta a personas de edad avanzada, con lo que a aquellos déficits focales, hemos de añadir los déficits neuropsicológicos difusos secundarios al envejecimiento y a los efectos de la patología vascular difusa, que en general se asocia al propio ictus o evento vascular.

1.6.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y DE DEMENCIA VASCULAR

La mayoría de los factores de riesgo cerebrovascular tradicionales están relacionados con el deterioro cognitivo dada la posibilidad de ocasionar enfermedad cerebrovascular (EVC), ya sea en forma silente desde un punto de vista clínico o en forma sintomática. Por ello, los factores de riesgo de las EVC serán analizados tanto desde la perspectiva de su relación directa con el deterioro cognitivo de tipo vascular como desde la perspectiva de establecerse como predictores fiables de la EVC propiamente dicha. Es decir, podemos admitir razonablemente que los factores de riesgo del deterioro cognitivo de tipo vascular coinciden con los factores de riesgo de la EVC que potencialmente pueden ocasionar.

-FACTORES DE RIESGO VASCULAR

- **Edad:** en el 2006, el 93% de las personas que sufrieron un ictus en España eran mayores de 64 años [32]. La edad representa un factor de riesgo en el desarrollo de una demencia, duplicándose las tasas de incidencia y prevalencia cada quinquenio a partir de los 65 años [33].
- **Género:** Existe debate respecto a si el género influye en la incidencia de los principales subtipos de demencia. Mientras que en el estudio EURODERM, un análisis conjunto de cuatro estudios de base poblacional, el género femenino aumentaba el riesgo para la enfermedad de Alzheimer (EA), sin que pareciera existir una interacción significativa entre edad, el género y el desarrollo de una demencia vascular (DV) [34] en el estudio de base poblacional Rotterdam, la incidencia de DV fue superior en varones en cualquier grupo de edad [35].
- **Raza:** Cuando hablamos de la etnia, una revisión analizó las diferencias raciales en la prevalencia y etiología de la demencia, estableciendo que la demencia como síndrome, no es semejante en la población de origen afroamericano o caucásico. Las etiologías clínicas predominantes parecen distinguirse entre ambas poblaciones, siendo la DV más frecuente en afroamericanos. Existe evidencia respecto a diferencias entre la etiología genética en las demencias tipo Alzheimer respecto a la raza. No está claro si estas divergencias son reales o expresan sesgos de medida [36]. Un estudio más actual cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de diferentes subtipos de demencia, incluida la DV, en cuatro grupos étnicos, concluye que la frecuencia de DV fue superior en individuos de raza negra, latinos y de origen asiático respecto a los de raza blanca [37].
- **Bajo peso al nacer:** La tasa de mortalidad por ictus en los adultos de Inglaterra y Gales es más alta en los individuos que han tenido un bajo peso al nacer. Parece ser que las probabilidades de ictus son más del doble en los individuos con un peso al nacer <2.500g en comparación con las probabilidades de los individuos de un peso superior a los 4.000g, con una tendencia lineal significativa para los pesos intermedios [38]. La causa de esta relación no está clara.
- **Genética:** Los factores de riesgo convencionales explican la causa de entre el 50-80% de los ictus, [39] de lo que se deduce que otros factores, entre los que se

incluirán los genéticos, podrían influir en la aparición de una ECV. Conocida la heterogeneidad etiopatogénica de la misma, el papel exacto de la genética en la EVC es controvertido. Varios estudios demostraron que la presencia de ictus en un pariente de primer grado aumenta las probabilidades de sufrir un EVC incluso después de haber corregido otros factores de riesgo. Este aumento del riesgo podría ser secundario a diversos mecanismos: 1) herencia genética de los factores de riesgo para el ictus; 2) transmisión hereditaria de la susceptibilidad a los efectos de estos factores de riesgo; 3) factores familiares compartidos de carácter cultural o ambiental y de estilo de vida, y 4) interacción entre factores genéticos y ambientales. Podríamos afirmar pues que la predisposición a desarrollar un ictus está influenciada por factores genéticos, habiéndose identificado en humanos varios síndromes cerebrovasculares con herencia mendeliana [40]. La ECV puede ser la manifestación inicial de diversas enfermedades monogénicas (*CADASIL*, *CARASIL*, *angiopatía amiloide cerebral*, *enfermedad de Moya-Moya*, *enfermedad de Fabry*, *síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV*, *síndrome de Marfan*, *síndrome de Sneddon*, *MELAS*, *trombofilias*, etc).

- Es importante reconocer qué genes modifican el pronóstico del ictus, es decir, conocer aquellos genes que aumentan la tolerancia o la capacidad para recuperarse del evento cerebrovascular, aspecto del que casi no disponemos de documentación en la literatura [41].
- **Hipertensión:** La hipertensión arterial (HTA) y la edad son los principales factores de riesgo para padecer una enfermedad cerebrovascular (ECV) clínica o silente. La HTA multiplica por cuatro el riesgo de sufrir una ACV [42]. Ambos factores, están relacionados con la probabilidad de padecer algún grado del espectro clínico del deterioro cognitivo (DC). Hace ya más de 10 años de la publicación del primer estudio longitudinal sobre la incidencia de demencia en relación con la presión arterial. Fueron incluidos 385 sujetos de 70 años de edad sin de DC y fueron seguidos durante 15 años. Los participantes de la muestra que desarrollaron una demencia a la edad de 79 y 85 años presentaban niveles de presión arterial sistólica y diastólica (PAD) superiores, sobre todo aquellos que desarrollaron una DV; mostraron unos niveles más elevados de PAD a los 75 años [43]. Desde entonces se ha intentado encontrar cuál es la asociación entre HTA y el DC [44,45], o deterioro cognitivo ligero [46]. Aquellos estudios que

investigaron la relación entre la HTA y la demencia, enfermedad de EA y DV encontraron una asociación firme y robusta cuando se incluyeron sujetos en edades medias [47]. Por otra parte, esta asociación incrementa su dificultad al querer demostrarla en los sujetos de mayor edad o muy ancianos, habiéndose descrito asociación “en forma de U” [45].

- **Diabetes Mellitus:** Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II presentan una mayor susceptibilidad de sufrir aterosclerosis y una mayor prevalencia de factores de riesgo aterógenos (HTA, obesidad y dislipemia) [42]. A su vez, constituye un factor de riesgo independiente de ictus isquémico [48]. Las mujeres presentan mayor repercusión de la diabetes que en los varones. La mezcla de hiperglicemia e hipertensión arterial aumenta la frecuencia de las complicaciones vasculares diabéticas, incluidas los ictus.
- **Cardiopatía:** La fibrilación auricular (FA) es un factor de riesgo de ECV isquémica importante y tratable [42]. Los infartos cardioembólicos constituyen el subtipo de infarto cerebral más grave.
- **Tabaquismo:** Hasta el momento, la información sobre el tabaquismo como factor de riesgo de deterioro cognitivo y demencia no otorgaba una conclusión clara. Los estudios iniciales sugerían que el consumo podría ser un factor de protección frente a la demencia. Recientemente este dato ha sido cuestionado, aportando la evidencia de los efectos negativos sobre la enfermedad cardiovascular y las consecuencias neurocognitivas que ésta pueden provocar [49].
- **Dislipemia:** Conocemos la clara la relación entre la dislipemia y la probabilidad de padecer infarto cerebral tanto en hombres como en mujeres. A la hora de sufrir un infarto cerebral conocemos como los lípidos y lipoproteínas del plasma (colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL y lipoproteína [a]) tienen una relación directa, pero quedan por el momento si aclarar las posibles relaciones entre dicho factor de riesgo y el ictus [42].
- **Abuso de Alcohol:** Varios procesos neurodegenerativos e incluso la demencia son provocados por el consumo de alcohol etílico ya que es considerado como una neurotoxina y el abuso crónico del mismo desemboca pues en una amplia variedad de alteraciones cognitivas. Pese a estos datos somos conocedores de cómo el consumo de alcohol disminuye el riesgo de padecer enfermedad de sustancia blanca, infartos silentes e ictus pero por el contrario aumenta el grado de atrofia cerebral [50].

-FACTORES PROPIOS DEL ICTUS COMO SU LOCALIZACIÓN Y TIPO

Cuando hacemos referencia a las características propias del ictus isquémico debemos considerar [51]:

El área cerebral afectada. Observamos como aquellos pacientes afectados de infartos en hemisferio derecho tienen menor probabilidad de desarrollar demencia que aquellos que lo han sufrido en el hemisferio izquierdo (lenguaje, razonamiento abstracto, memoria verbal, habilidades matemáticas).

- El territorio vascular comprometido. Aquellos sujetos con lesiones localizadas en el territorio irrigado por las arterias cerebrales anteriores muestran mayor tendencia a presentar síndromes de deterioro cognitivo frente a aquellos sujetos con lesiones a territorios suplidos por la arteria cerebral media. En el caso del territorio profundo, el riesgo es del 30-35% ya sea por demencia por infarto estratégico o demencia por isquemia cerebral. La manifestación más característica es el infarto lacunar .
- La distribución de los vasos implicados. Podemos distribuir en base a enfermedad de gran vaso (frecuentemente aterosclerosis con síndromes de hipoperfusión o embolización arterio-arterial) o de pequeño vaso (arteriolosclerosis -lipohialinosis, fibrohialinosis-, vasculitis diversas, angiopatía amiloide cerebral).

De entre los sujetos con deterioro cognitivo el 70% de ellos presentan infartos lacunares; el 60-100% presenta isquemia de la sustancia blanca profunda y/o sustancia blanca periventricular; el 20% muestra infartos corticales y en el 30% presentan lesiones mixtas con infartos corticales y subcorticales [52]. Los eventos de hipoperfusión cerebral (hipotensión ortostática, bradiarritmias) o de hipoxemia (procesos infecciosos respiratorios, apnea de sueño, epilepsia) son también relevantes en el desarrollo de demencia tras un ictus [53]. A lo largo de la literatura científica se pone de manifiesto la asociación entre los estados de hipercoagulabilidad (poliglobulia, hiperfibrinogenemia) y el desarrollo de algunas formas de demencia vascular subcortical [54].

1.6.3. FISIOPATOLOGÍA

El deterioro cognitivo y la demencia de origen vascular y sus posibles causas y mecanismos son igual de variados como los de la patología cerebrovascular.

A. Infartos corticales o córticosubcorticales extensos:

Frecuentemente son ocasionados por oclusión aterotrombótica o embólica de una arteria de gran o mediano calibre ya sea por embolismo de origen cardíaco o por ateromatosis aórtica, carotídea o vertebrobasilar. La hipoxia o mecanismos hemodinámicos producen a su vez infartos corticales en regiones frontera de dos territorios vasculares. En el caso de sujetos con estenosis ateromatosas moderadas o graves de arterias intra/extra craneales este mecanismo puede ser de vital importancia ya que aquellos territorios frontera padecerán situaciones de hipoperfusión y consecuentemente agotarán los mecanismos compensatorios de autoregulación del flujo sanguíneo cerebral. En dicha situación cualquier caída de tensión arterial o de hipoxia dejarían estas áreas en situación de isquemia-hipoxia. Por otra parte se ha apuntado a una posible causa de deterioro cognitivo presentar una perfusión al límite por si misma pese a no ocasionar infarto o muerte neuronal por lo que podría considerarse una forma de disfunción neuronal isquémica reversible. No obstante, son escasos los estudios en los que se pone de manifiesto una mejoría del rendimiento cognitivo tras la revascularización (by-pass extra-intracraneal) o resolución de una estenosis grave (endarterectomía o angioplastia).

B. Infartos lacunares:

Esta clase de infartos están estrechamente relacionados con la oclusión de arterias de pequeño vaso y por lo tanto de patologías como: arteriolosclerosis hipertensiva, microangiopatía diabética, angiopatía amiloide, arteriopatías hereditarias. Por otra parte algunas de estas lagunas podrían competir a pequeñas hemorragias. Una de las dudas sobre la fisiopatología del deterioro cognitivo vascular se basa en la explicación de cómo una patología eminentemente aguda como es el infarto cerebral puede convertirse en un proceso crónico en el que las facultades neurocognitivas van menguando de manera progresiva. En base a esta cuestión se plantean varias hipótesis [55]:

1. Hipótesis en cuanto al volumen: el volumen de tejido cerebral lesionado o infartado estaría relacionado con el número de infartos y el tamaño de éstos como primer determinante de la aparición de alteración neurocognitiva [56], aunque, estudios

anatomopatológicos y de neuroimagen han demostrado que tal principio es variable y puede aparecer demencia con volúmenes mucho menores de infarto.

2. Hipótesis en cuanto a la topografía: en casos de demencia vascular, el deterioro cognitivo puede ser consecuencia de la presencia de un solo infarto de localización estratégica. Entre este tipo de infartos podemos encontrar aquellos localizados en el gyrus angular, los infartos talámicos bilaterales paramedianos, infartos de la arteria cerebral anterior que involucran el prosencéfalo basal, infartos subcorticales en la cabeza del núcleo caudado o infartos lacunares en la porción caudal de la rodilla de la cápsula interna [57]. Actualmente, ha sido de gran ayuda la neuroimagen funcional aportando datos contundentes en el sentido de que las áreas cerebrales disfuncionales pueden ser más extensas que las detectadas en la neuroimagen estructural [58]. Podrían explicar a su vez estos fenómenos los episodios de diasquisis, según los cuales una lesión vascular produce hipoperfusión e hipofunción en áreas distantes.

3. Hipótesis acerca de la reserva funcional cerebral: Pacientes con infartos lacunares, leucoaraiosis y demencia según De Reuck y cols. [59] presentaban una reducción del flujo cerebral acompañada de un aumento de la fracción extraída de oxígeno en todas las áreas cerebrales, aunque este aumento de la extracción de oxígeno también era objetivado pacientes afectados de Enfermedad de Alzheimer [60].

Pese a esto analizando los dos tipos de lesión vascular (cortical y subcortical) observamos como los mecanismos etiopatogénicos son distintos. En casos de demencia cortical podemos observar como la reserva hemodinámica es normal [61], pero en pacientes que sufren de enfermedad vascular de pequeño está alterada [62,63]. Ya sea consecuencia de un estado de “misery perfusion” o isquemia crónica o secundario a la propia patología de la pared vascular, la pérdida de autorregulación aumenta la vulnerabilidad del parénquima a pequeñas variaciones del flujo sanguíneo cerebral [64].

1.6.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como sabemos las lesiones vasculares pueden producir perfiles corticales, subcorticales o córtico-subcorticales. En base a la distribución de los vasos implicados las características propias de la demencia varían, al igual que depende de la extensión de la lesión y de las características propias del parénquima lesionado. Las lesiones bilaterales

producen deterioro neurocognitivo con una mayor frecuencia que las unilaterales [52]. El deterioro cognitivo puede ser secundario a lesiones focales pequeñas de localización estratégica en mayor proporción que la demencia. La evolución de la demencia vascular clásicamente se describe como de comienzo abrupto, con declinación funcional escalonada y curso fluctuante de los síntomas. Sin embargo observamos también como algunos pacientes comienzan con un deterioro cognitivo de progresión lenta que imita una demencia degenerativa primaria y que presenten en su evolución episodios de ictus. En la demencia vascular encontramos como la reactividad de los vasos cerebrales suele ser pobre [65] y en ocasiones el flujo sanguíneo cerebral lo encontramos en niveles críticos incluso en los años previos a la aparición de los síntomas [66]. inusuales frecuente hallar regiones del cerebrales con “misery perfusion” en aquellos pacientes que desarrollan cuadros de progresión lenta.

1.6.5. CLASIFICACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO DE TIPO VASCULAR

El término “deterioro cognitivo de tipo vascular (DCTV)” fue propuesto por primera vez por Sachdev [67] y posteriormente desarrollado por O’Brien y cols. [68]. Este concepto incluye una gran variedad de déficits cognitivos como consecuencia de cualquier tipo de enfermedad cerebrovascular (EC), abarcando desde un deterioro cognitivo leve a la demencia vascular (DV). El concepto de DCTV engloba además el hecho de que a parte de los infartos estratégicos, los infartos múltiples y la leucoaraiosis, existen otros mecanismos de patología cerebrovascular, como es el caso de la hipoperfusión crónica, que podría estar interviniendo en el patrón cognitivo asociado a la DV.

Hay autores que explican como algunos sujetos con DCTV muestran un perfil cognitivo especial en el que la memoria suele estar preservada y donde las funciones ejecutivas resultan afectadas. El DCTV sigue siendo de gran interés para los neurocientíficos ya que es común en la población, comporta un alto costo desde un punto de vista sociosanitario y constituye una entidad potencialmente previsible.

1.6.6. SUBTIPOS DE DETERIORO COGNITIVO DE TIPO VASCULAR (DCTV)

Para poder usar clínicamente los distintos grupos de patologías que se engloban dentro de el DCTV se han creado subgrupos claramente diferenciados entre ellos [68]. Las características de dichos subgrupos se basan en diferentes factores de riesgo, diferentes mecanismos patológicos, diferentes características clínicas o diferente respuesta al tratamiento [69]. Otra característica a tener en cuenta es la presentación clínica y los estudios de neuroimagen que presentan. Algunos de estos subtipos de DCTV incluyen el deterioro cognitivo vascular sin demencia, la DV y la demencia mixta (enfermedad de Alzheimer (EA) con DV). Los subtipos de DV incluyen: la demencia post-infarto, la demencia multi-infarto y la demencia subcortical y la hemorragia intracerebral.

*** Deterioro Cognitivo Leve de tipo Vascular (DCL-V)**

La DVS pese a ser muy frecuente y de gran importancia clínica aun resulta no del todo conocida y permanece infradiagnóstica a pesar de presentar una alta tasa de casos de demencia y consecuentemente ser objeto de hospitalización. La mayoría de sujetos afectados de este tipo de deterioro (DCL-V) presentan patología cerebrovascular subcortical, en forma de hiperintensidades de la sustancia blanca (HSB) en imágenes de resonancia magnética (RM), producidas por alteración de los pequeños vasos cerebrales y arteriolas penetrantes [70]. Además de la repercusión en el rendimiento cognitivo que presentan las HSB también se ha visto que están relacionadas con otros síntomas no cognitivos, como la depresión y la presencia de déficit motores menores (p.ej. alteraciones en la marcha, trastorno del equilibrio...etc.) que pueden afectar de manera importante a la calidad de vida de estos pacientes [71]. Los criterios clínicos para el diagnóstico de DCL-V son los mismos que para la DVS pero en este caso sin la presencia de una afectación importante de las actividades complejas y sociales del individuo, y por lo tanto estos sujetos no cumplen criterios de demencia.

***Demencia Vascular.**

○ Demencia Post-Infarto (DPI).

La recuperación de las alteraciones cognitivas en pacientes después de un primer infarto cerebral suele ser positiva aún incluyendo la presencia de afasia pero no es extendible a todos los pacientes. Es más algunos de ellos desarrollan un deterioro cognitivo de carácter progresivo y persistente en los 3 meses siguientes al infarto [72]. La prevalencia de demencia tras un ictus oscila entre el 14-32%, y la incidencia de DPI es de aproximadamente un 20% a los 3 meses y del 33% a los 5 años del evento [73,74]. Aquellos pacientes afectados de infartos cerebrales previos y con demencia degenerativa previa la prevalencia de DPI es más común [75]. Una de las variables con más capacidad para predecir el padecer DPI es la edad [72]. A nivel de neuroimagen existen determinantes para padecer DPI como son: el grado de afectación de sustancia blanca subcortical preexistente, el volumen del infarto cerebral, el grado de atrofia global y el lóbulo temporal medial, así como la hipoperfusión cortical [76,77]. Entre las variables de menor capacidad predictiva para la DPI son las características del infarto, el volumen y la localización de la lesión. El hecho de presentar un mayor deterioro cognitivo tras el ictus se asocia a un mayor riesgo de padecer DPI. Entre las variables de menor capacidad predictiva para la DPI son las características del infarto, el volumen y la localización de la lesión. Un mayor grado de deterioro cognitivo después del ictus ha sido asociado con un mayor riesgo a padecer DPI [74]. Este tipo de demencia puede ser resultante de la acumulación de varios infartos corticales de tamaños variables, constituyendo la base de lo que sería la clásica demencia multiinfarto descrita por Hachinski [61], o bien puede estar causada por un único infarto de localización estratégica. Este tipo de demencia podría ser secundaria a una hemorragia intracerebral. Todas ellas formarían un sub-grupo dentro de la DPI.

○ Demencia Multi-infarto (DMI).

La presencia de múltiples episodios de ataques isquémicos transtorios (AIT) o de infartos isquémicos son característicos de la DMI o demencia vascular cortical. A nivel de neuroimagen, la tomografía computerizada (TC) o la RM muestra la presencia de múltiples infartos cerebrales, la mayoría de ellos corticosubcorticales. También pueden

coexistir con infartos subcorticales, infartos lacunares y cambios de la sustancia blanca o leucoaraiosis [61].

Los infartos aterotrombóticos, infartos embólicos y eventos hemodinámicos mayores suelen ser los causantes de la DMI. Este tipo de demencia se caracteriza por la presencia de signos neurológicos focales ,como: la hemiparesia, déficit sensoriales y deterioro cognitivo de inicio abrupto de progresión escalonada. La afectación cognitiva depende de la región cortical lesionada, por lo que puede incluir afasia, apraxia y agnosia, entre otras.

- **Demencia por Infarto Estratégico.**

Este tipo de demencia sucede después de un único infarto de localización anatómica estratégica como es el tálamo, el giro angular, el núcleo caudado, el globo pálido, el tronco basilar o el hipocampo, y suelen asociarse a un síndrome cognitivo característico. Se pueden producir alteraciones de las funciones ejecutivas y amnesia profunda en algunos de manera persistente en el caso de que dicho infartos afecten a los núcleos dorsomedial y anterior del tálamo [78]. Existen estudios longitudinales prospectivos, de donde queda demostrado como a pesar de la severidad de estos síntomas en sus inicios las alteraciones cognitivas asociadas suelen ser reversibles tras 12 meses , y no suelen considerarse como causa frecuente de demencia [79]. Aunque, generalmente, la clínica de la DPI se reconoce fácilmente, ésta representa tan solo la “*punta del iceberg*” del espectro del DCTV [80].

Demencia talámica. De los cuadros lacunares que se tipificado en el tálamo, los que producen con mayor frecuencia alteraciones cognitivas son los infartos polares izquierdos o paramedianos bilaterales.

- ✓ ***Infarto Tuberotalámico.*** La arteria tuberotalámica es inconstante y puede nacer tanto en el circuito anterior como en el posterior. Se encarga de irrigar el núcleo ventral anterior y la parte del ventral lateral. Encontramos la afasia talámica (con falta de iniciativa verbal, fluencia reducida y frecuentes pausas en la expresión del lenguaje, parafasias de denominación -primariamente semánticas-, dificultad en el hallazgo de vocablos con frecuentes perseveraciones e incoherencia en el

discurso narrativo ; todo esto sin déficit de comprensión significativos y con repetición conservada), acompañada por trastornos sensitivo-motores leves .

- ✓ *Infarto Paramediano*. Es el más frecuente de los infartos lacunares del tálamo. Se da como consecuencia a la oclusión de una arteria paramediana, responsable de la irrigación de los núcleos intralaminares y del dorsomediano además de la porción superior del mesencéfalo. La arteria paramediana suele iniciarse en forma de vaso tálamoperforante único lo que, en caso de oclusión, implica el daño bilateral de las estructuras mencionadas y la manifestación de la demencia talámica. En sus fases más tempranas suele debutar con un trastorno transitorio de la consciencia con somnolencia y estado confusional. Produce cambios de personalidad caracterizados por apatía, enlentecimiento psicomotor, pérdida de la atención selectiva (con trastornos cognitivos en cálculo y razonamiento) que destacan el compromiso frontal resultado de un síndrome de desconexión tálamo-frontal.

Demencia por Infartos del Caudado. Se da como consecuencia de la afectación de la arteria recurrente de Heubner o de las arterias penetrantes cortas que nacen en la arteria cerebral anterior o en la arteria cerebral media y que irrigan la cabeza del núcleo caudado.

Así se interrumpen las proyecciones fronto-subcorticales que integran los circuitos relacionados con la atención, velocidad de procesamiento de la información, motivación y procedimientos de búsqueda cognitiva [81]. Resulta una demencia subcortical con alteraciones a nivel atencional, enlentecimiento psicomotor, alteraciones en la fluencia verbal con disartria, amnesia con alteración del recuerdo pero conservación del reconocimiento, apatía y abulia [82]. Puede coexistir una leve debilidad motora con torpeza para la ejecución de movimientos finos y ocasionalmente es posible observar períodos de agitación e hiperactividad.

○ **Hemorragia Intracerebral**

La demencia puede ser también consecuencia de hemorragia intracerebral, frecuentemente múltiple, ya que causa diferentes lesiones cerebrales. Este tipo de hemorragia suele ser más frecuente en pacientes afectados de hipertensión crónica. El síndrome clínico se caracteriza por la presencia de: cefalea, náuseas, disminución de la

conciencia y, dependiendo de la localización de la hemorragia, diferentes síntomas neurológicos, como hemiparesia contralateral y pérdida de la sensibilidad, parálisis de nervios craneales, alteraciones de los movimientos oculares y debilidad y afectación del estado general. La presencia de hemorragia subaracnoidea, en algunos casos, puede producir posteriormente hidrocefalia normotensiva, la cuál es uno de los casos tratables de demencia. La angiopatía amiloidea es otra entidad responsable de posible demencia post-hemorragia. Provoca debilidad de la pared de los vasos susceptibles de rotura y, secundariamente, produce de forma característica hemorragias cerebrales lobulares de repetición [83].

- **Demencia Vascular Subcortical (DVS)**

De todos los subtipos de DV existentes, la demencia vascular subcortical es la entidad que suscita más interés y consecuentemente la que dispone de recientes criterios clínicos diagnósticos [70,84]. Suele producirse por la presencia de infartos lacunares (IL) y lesiones isquémicas de la sustancia blanca, con desmielinización y pérdida axonal, un decremento del número de oligodendrocitos, astrocitosis reactiva y por una lesión primaria de tipo subcortical [84]. Los pacientes afectados de este tipo de demencia (DVS) suelen tener múltiples factores de riesgo cerebrovascular, incluyendo la hipertensión arterial, la diabetes y la cardiopatía isquémica. El inicio de esta entidad suele ser insidioso y con un curso de lenta progresión [85]. El perfil cognitivo característico de la DVS es conocido por el nombre de “síndrome disejecutivo”. Éste se caracteriza por: enlentecimiento del procesamiento de la información, déficit de memoria, síntomas psiquiátricos y conductuales [84] además de déficit en la formulación de metas u objetivos, la iniciación de tareas, la planificación, la organización, la ejecución y el razonamiento abstracto [86]. El déficit mnésico es leve y no predominante. Estas manifestaciones podrían ser secundarias a la interrupción producida por la isquemia de los circuitos paralelos que van desde el córtex prefrontal a los ganglios basales y a las correspondientes conexiones talamocorticales [87].

- **Demencia Mixta (EA con enfermedad cerebrovascular).**

La demencia mixta está caracterizada por la presencia de características clínicas y neuropatológicas de la EA y de la DV. Cada día es mayor la evidente relación entre la

EA y los factores de riesgo vascular como la diabetes [88], la hipertensión y el tabaquismo [89]. Muchos de los pacientes afectados de EA, especialmente los mayores de 85 años, muestran una gran comorbilidad con la patología cerebrovascular, de manera que pueden ser etiquetados de “demencia mixta” [90]. Pese a que la etiología mixta tiene mayor prevalencia que el diagnóstico de “EA pura” o de “DV pura” no existen hasta ahora criterios clínicos precisos de demencia mixta que nos permita hacer un diagnóstico “*ante mortem*” definitivo [68].

1.7. PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DEL **DETERIORO COGNITIVO DE TIPO** **VASCULAR (DCV)**

1.7. PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DEL DETERIORO COGNITIVO DE TIPO VASCULAR (DCV)

Clínicamente diferenciamos dos patrones neuropsicológicos bien definidos. Un primer patrón consiste en la presencia de déficit cognitivos distribuidos de forma desigual, que afectan a funciones cognitivas concretas, y que dependen de la localización de la lesión. Este patrón es sugestivo de DV según criterios de la “International Statistical Classification of Diseases” [91]. De esta manera, observamos: “síndrome de hemisferio dominante” (presencia de diferentes grados de afasia de Broca, afasia de Wernicke, afasia motora transcortical, apraxia gestual o constructiva, acalculia) o de “hemisferio no dominante” (asociado con diferentes grados de heminegligencia, apraxia constructiva, anosognosia, hemiasomatognosia, desorientación topográfica, apraxia del vestir). Un segundo patrón cognitivo es el de deterioro cognitivo o demencia subcortical, caracterizada por: bradipsiquia y bradiscinesia, síndrome disejecutivo, dificultades de la recuperación de información previamente aprendida, estando otras funciones como el lenguaje, las praxias y las habilidades visuognósticas generalmente preservadas. Este patrón neuropsicológico suele ser más frecuente en los casos de demencia isquémica subcortical [89].

Patrones Corticales

Las lesiones isquémicas focales de grandes arterias provocan síndromes hemisféricos mayores afectando a todo un hemisferio. Estas lesiones vasculares pueden cursar con demencia cuando afectan a regiones con funciones heteromodales, como el sistema límbico o las áreas corticales de asociación. Este es el caso de los infartos estratégicos.

Infartos estratégicos corticales

Este tipo de infartos suelen localizarse en áreas específicas como el giro angular y el lóbulo temporal inferomesial, presentando cada uno de ellos un síndrome cognitivo característico.

A) *Síndrome del giro angular*: cuando es secundario a una lesión en el hemisferio dominante, se caracteriza por: alteraciones del lenguaje (anomia, alexia con agrafia), dificultades en las praxias constructivas y síndrome de Gerstmann (desorientación derecha-izquierda, agnosia digital, agrafia y acalculia). Cuando la lesión vascular afecta

al giro angular del hemisferio no dominante la alteración cognitiva se caracteriza por: heminegligencia espacial, alteraciones visuoconstruivas y déficit mnésico [90].

B) *Síndrome del lóbulo temporal inferomesial*: cursa con amnesia como consecuencia de lesiones hipocámpicas, trastornos del lenguaje, dificultades visuoespaciales y/o constructiva según el hemisferio afectado [90].

Síndromes de hemisferio izquierdo

Los síndromes hemisféricos del hemisferio dominante se ponen de manifiesto en el 15-20% de los sujetos con demencia post-infarto, y su presencia aumenta el riesgo de padecer demencia vascular [92]. Los infartos provoados por la arteria cerebral anterior (ACA) producen diferentes tipos de alteraciones cognitivas y conductuales, ya que suelen afectarse el lóbulo frontal medial, el área motora suplementaria, el giro angulado anterior, y también puede incluir las dos terceras partes anteriores del cuerpo calloso. La disminución de la iniciativa, apatía, desmotivación, e incluso al mutismo acinético en fases agudas suelen ser típicos de lesiones en dichas áreas. [93].

Tras un infarto de la ACA, observamos la presencia de alteraciones del habla (mutismo, hablar en susurros) y conductas motoras como perseveraciones, conducta motora impulsiva, “síndrome de utilización” (tendencia del sujeto a utilizar los objetos que están a su alcance o que se le dan, sin que haya recibido órdenes de utilizarlos y sin ninguna finalidad) y la “mano ajena” (fenómeno en que el paciente puede sentir tacto en la mano, pero pierde el control del movimiento de ésta, por lo que no la reconoce como parte de su cuerpo).

Cuando el territorio de la ACA izquierda se muestra lesionado suele producirse: una fase inicial de mutismo, que posteriormente evoluciona a una afasia motora transcortical. Se caracteriza por una baja espontaneidad del habla, conservando la comprensión y la repetición. Estas alteraciones suelen producirse por afectación del AMS y la sustancia blanca subyacente [94]. Cuando el infarto se extiende a la región anterior del cuerpo calloso se producen los síndromes de desconexión, como la apraxia de la mano izquierda.

Los infartos en el territorio de la arteria cerebral media izquierda (ACM) presenta habitualmente trastornos afásicos. El tipo y la severidad de la afasia dependerá de la localización perisilviana y de su extensión subcortical. Cuando se ven las regiones anteriores del lenguaje (frontal) observamos alteraciones en la programación lingüística y la comprensión, así como la producción de palabras. En cambio, cuando se ve implicada la región temporal posterior (giro temporal superior y medio, incluyendo el área de Wernicke) observamos afectación de la comprensión, la decodificación fonológica del lenguaje y la selección y recuperación léxica. Acostumbran a presentar un lenguaje en jerga, lleno de neologismos y vacío de contenido del que a menudo no son conscientes (anosgnosia). Éstos déficits suelen ser: afasia de Wernicke, afasia de conducción o afasia anómica. Cuando lesionamos el territorio posterior de la ACM, incluyendo el lóbulo parietal inferior izquierdo, observamos una gran variedad de síntomas cognitivos y lingüísticos como la afasia de conducción (giro supramarginal), anomia, alexia con agrafia, desorientación derecha-izquierda, acalculia, agnosia digital (síndrome de giro angular) y dificultades en la comprensión de gestos.

Los infartos ocurridos en el territorio de la arteria cerebral posterior (ACP) izquierda, que afectan los lóbulos occipital izquierdo y el temporal medial, producen alteraciones mnésicas y del aprendizaje (amnesia anterógrada) asociados a dificultades del campo visual, así como diferentes síntomas en base a la extensión subcortical o callosa de la lesión. La desconexiones entre las ñareas izquierdas del lenguaje y las vías visuales presentan numerosos síndromes como son:

- La agnosia visual asociativa: el sujeto percibe y puede copiar un estímulo visual, pero no puede reconocerlo ni nombrarlo.
- La afasia óptica: los objetos presentados son percibidos y reconocidos pero no pueden ser denominados.
- La alexia pura o alexia sin agrafia: el sujeto puede escribir palabras, e incluso deletrearlas, pero es incapaz de poder leerlas.
- La anomia para los colores: el paciente percibe los colores, puede clasificarlos y reconocerlos, pero es incapaz de denominarlos.

Síndromes de hemisferio derecho

Dentro de las disfunciones cognitivas de mayor frecuencia secundarias a lesiones isquémicas del hemisferio derecho encontramos el síndrome de negligencia espacial unilateral (lado izquierdo), afectando entre 12-100% de casos según algunos autores. La atención hemiespacial depende de una red neuronal ampliamente distribuida, por lo que la negligencia puede producirse por lesiones en varias localizaciones (prefrontal, cíngulo anterior, parietal y subcortical). La región clave responsable de la heminegligencia espacial está localizada en el córtex temporoparietal derecho [95], en el lóbulo parietal inferior o región parahipocámpica [96] y en el giro temporal superior [97]. La negligencia puede debutar de varias maneras (en el espacio extrapersonal, personal y representacional) y puede afectar diferentes modalidades sensoriales, dependiendo de la región implicada. En infartos de la ACA derecha se ha observado negligencia motora izquierda con abulia.

Cuando se producen infartos o hemorragias en el territorio de la ACM derecha observamos diferentes síntomas además de la heminegligencia. En infartos de la ramas anteriores de la ACM derecha con afectación del lóbulo frontal derecho encontramos: alteraciones del discurso narrativo como la prosodia, la comprensión contextual y emocional del discurso, alteraciones de la motivación, del recuerdo verbal y de la memoria de trabajo.

Aquellas lesiones del córtex temporal derecho producidas por una oclusión de las ramas temporales de la ACM derecha, se asocian a: dificultades en la comprensión de los aspectos emocionales del habla y de los gestos, presencia de amusia (alteración de la percepción musical).

Los infartos localizados en la región posterior de la ACM que implican el lóbulo parietal derecho producen, además de la negligencia: disgrafía visuoespacial, discalculia espacial y apraxia constructiva, como resultado de una falta de rastreo sistemático visuoespacial y de la simultagnosia. En estos pacientes encontramos a su vez apraxia del vestir.

Los infartos de la arteria cerebral posterior, que irriga los lóbulos temporales medial y occipital derechos, el giro lingual y fusiforme, el hipocampo, el giro hipocámpico y la región posterior del esplenio, producen: alteraciones del aprendizaje visuoespacial, de la

memoria, prosopagnosia (dificultad para reconocer caras conocidas) y desorientación topográfica (los sujetos no pueden reconocer ni orientarse en lugares conocidos).

Patrones Subcorticales

Como parte de los perfiles neuropsicológicos subcorticales distinguimos varias entidades asociadas a cada uno de ellos. Así como un único infarto cortical de localización especial puede causar una alteración cognitiva e incluso demencia vascular, un infarto aislado en determinadas estructuras subcorticales pueden ocasionar determinado deterioro cognitivo y/o demencia. Ello se debe a la interrupción de los circuitos fronto-subcorticales, indispensables para el mantenimiento íntegro de las funciones corticales y del estado cognitivo.

Infartos estratégicos subcorticales

Son aquellos producidos por infartos en el núcleo caudado, tálamo y en rodilla de la cápsula interna. Infartos talámicos: se asocian a demencia, suelen localizarse en el territorio de la arteria polar, que irriga el tálamo anterior o en las arterias paramedianas, que irrigan en el 50% de los casos tanto al tálamo como al mesencéfalo.

Aquellos pacientes afectados de infarto talámico paramediano unilateral suelen presentar un descenso brusco del nivel de conciencia, alteraciones neuropsicológicas y alteraciones de la mirada vertical. Las alteraciones cognitivas se evidencian una vez el paciente ha recuperado la conciencia. Suelen presentar también una amnesia prominente con presencia de confabulaciones, que se ha asociado a las lesiones del tracto mamilotalámicos.

Cuando se produce una lesión bilateral talámica paramediana, el deterioro cognitivo ocasionado es más severo y presenta: amnesia asociada a déficit ejecutivo, fluencia verbal reducida, abulia, falta de espontaneidad y desmotivación.

Los infartos localizados en la rodilla de la cápsula interna produce demencia focal que se caracteriza por: pérdida severa de la memoria asociada a otros déficit cognitivos sugestivos de demencia. Se infiere que esta lesión es responsable de la desactivación cortical, especialmente del córtex frontal, por interrupción de los pedúnculos talámicos inferior y anterior. Los infartos localizados en el núcleo caudado también pueden ser responsables de alteraciones cognitivas y conductuales.

La presentación clínica de este tipo de infarto incluye varios síntomas neuropsicológicos: alteración de las funciones ejecutivas, actividad reducida, abulia, síntomas afectivos como depresión a veces acompañada de síntomas psicóticos (hiperactividad y falta de atención). Estos pacientes pueden mostrar alteraciones mnésicas, con un pobre recuerdo en tareas de memoria a largo plazo, que a menudo van asociadas a alteraciones ejecutivas y de la atención. En otros casos, estas alteraciones de memoria se han asociado a dificultades del lenguaje, afásicas (infartos del núcleo caudado izquierdo) o heminegligencia (infartos del núcleo caudado derecho).

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Como se ha comprobado, algunas de las investigaciones realizadas en los últimos años consideran la enfermedad aterosclerótica carotídea como factor independiente asociado a la disfunción cognitiva, considerándose dicha alteración ya presente en estadios subclínicos. Varias líneas de investigación ponen de manifiesto la relación existente entre la enfermedad aterosclerótica carotídea, atrofia cerebral y el deterioro cognitivo de tipo vascular, lo que sugiere que puede existir sintomatología mucho más allá de los déficits clínicamente reconocidos (alteraciones visuales, sensoriales, motoras o en el habla) [98]. De esta manera se pone de manifiesto el carácter no tan silente de la enfermedad aterosclerótica carotídea. Hay dos mecanismos que influyen de manera directa: microembolias y los cambios del flujo sanguíneo y que pueden explicar los cambios observados a nivel cognitivo.

La intervención o tratamiento de la enfermedad arterioesclerótica carotídea está orientada en primera instancia como tratamiento preventivo de un posible ictus. Sabemos que la endarterectomía carotídea (TEA) en pacientes con estenosis severa reduce la probabilidad de sufrir un ictus [99]. Por otra parte se ha documentado cómo en este tipo de técnica existe también una afluencia de émbolos a lo largo de la intervención produciendo así lesiones isquémicas silentes. En un intento de evitar esta afluencia de émbolos se desarrollan técnicas alternativas como el stent carotídeo (SC) por vía femoral. En el SC por vía transfemoral la embolización distal ha quedado documentada por estudios de DTC y RM por difusión [100], en esta técnica tanto la cateterización de los troncos supraórticos a través del cayado como el paso de atravesar la lesión se realizan sin protección por lo que la posibilidad de embolización es alta. Hay trabajos que relacionan aumento del deterioro cognitivo con esta técnica. Como método para evitar así la afluencia de microémbolos se desarrolló otra técnica de stent carotídeo con protección proximal e inversión de flujo. Dado que el stent carotídeo por vía transcervical no implica el arco aórtico y la lesión carotídea se atraviesa con la protección cerebral ya establecida, el número de embolias es muy inferior, por lo tanto, la afectación de las funciones cognitivas debería ser nula y puesto que se reestablece el flujo normal en la arteria carótida podría incluso observarse una mejoría en el rendimiento cognitivo.

A pesar de ello, no disponemos de estudios suficientemente consistentes indicando cambios cognitivos después del tratamiento quirúrgico carotídeo de aquellos pacientes afectados de esta patología sin haber experimentado previamente un ictus; tampoco contamos con estudios en los que se ponga en evidencia el carácter profiláctico de los tratamientos de revascularización con el objetivo de prevenir un posible deterioro cognitivo en pacientes asintomáticos. Dado el carácter catastrófico y las implicaciones que conlleva el deterioro cognitivo no solo para los individuos que lo padecen sino en general para la sociedad, la identificación y tratamiento de este tipo de condición como es la aterosclerosis carotídea tendría que ser tomada en cuenta. **Es por ello que esta tesis propone analizar las repercusiones cognitivas del stent con flujo invertido transcervical en población con estenosis carotídea superior al 70 % sintomática y asintomática.**

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Evaluar el rendimiento cognitivo en una cohorte de pacientes con estenosis carotídea >70% tanto sintomáticos como asintomáticos considerados de alto riesgo quirúrgico.
2. Valorar el rendimiento cognitivo a los 6 meses de la revascularización mediante stent carotídeo por vía transcervical y con flujo invertido con sistema de protección cerebral.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

3. Analizar la influencia de diversas variables, tales como:
 - Edad
 - Factores de riesgo vascular
 - Lateralidad de la arteria carótida afectada
 - Estado de la arteria carótida contralateral
 - Estado basal del parénquima (leucoaraiosis)

en los cambios cognitivos de estos pacientes.

4. METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

Presentamos 2 trabajos: “Cognitive Improvement in Patients with Severe Carotid Artery Stenosis after Transcervical Stenting with Protective Flow Reversal”. *G. Ortega, B. Álvarez, M. Quintana, M. Ribó, M. Matas, J. Álvarez-Sabin. Cerebrovasc Dis 2013;35:124–130* y “Asymptomatic Carotid Stenosis and Cognitive Improvement using Transcervical Stenting with Protective Flow Reversal Technique”. *G. Ortega, B. Álvarez, M. Quintana, X. Yugueros, J. Álvarez-Sabin, M. Matas. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014 Apr 10*. Ambos trabajos incluyeron pacientes atendidos de manera consecutiva en el Hospital Universitario de la Vall d’Hebrón entre el 2010 y el 2012. Todos ellos eran candidatos a revascularización carotídea mediante stent carotídeo por vía transcervical y con flujo invertido como sistema de protección cerebral. Dado que la metodología de ambos trabajos fue similar, expondremos de manera conjunta los criterios de inclusión/exclusión.

Criterios de inclusión

* *Estenosis Carotídea >70% sintomática o asintomática objetivada por Ecodoppler de Troncos Supraórticos y/o Angioresonancia Magnética.*

* *Pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico para endarterectomía de acuerdo a los criterios SAPHIRE [24].*

Criterios de exclusión

* *Analfabetismo*

* *Diagnóstico de Demencia (Global Deterioration Scale) [101].*

Siguiendo estos criterios en el primer trabajo se incluyeron **46** pacientes y en el segundo artículo **25** pacientes.

En cuanto a los datos clínicos se recogieron variables en relación a: edad, sexo, nivel de escolarización, hábitos tóxicos (tabaquismo, enolismo), factores de riesgo vascular (HTA, DM, DLP, cardiopatía, ictus previos), lateralidad de la carótida a revascularizar y estado basal del parénquima.

1) Determinación del grado de estenosis

Todos los pacientes fueron evaluados previamente a la intervención quirúrgica mediante Ecodoppler de troncos supraórticos (Philips HD 11; Bothell, WA, USA) para obtener el grado de estenosis. En aquellos casos de baja fiabilidad de Ecodoppler TSA el diagnóstico se realizó por AngioTC o AngioRM. En la misma valoración obtuvimos información del estado de la carótida contralateral estimando una estenosis moderada (<50%), significativa (50-70%), o severa (>70%). Un neurólogo vascular realizó una valoración completa del paciente antes, durante y después de la intervención. A lo largo de la intervención los pacientes fueron monitorizados por Doppler transcraneal obteniendo así el número de posibles microembolias y el tiempo de isquemia.

2) Estudio del parénquima

Una tomografía computarizada (TC) fue realizada a todos los pacientes con anterioridad a la intervención para poder estudiar el estado del parénquima. Para medir el grado de leucoaraiosis en el parénquima de los pacientes utilizamos la escala “ARWMC” [102]. Esta escala valora cinco regiones y puntúa de manera separada el hemisferio derecho e izquierdo. Se evalúan las regiones frontal, parieto-occipital, temporal, infratentorial y de los ganglios basales.

3) Evaluación Neuropsicológica

La valoración neuropsicológica se realizó un día antes de la intervención y seis meses después. Se valoraron las siguientes funciones neurocognitivas: atención, lenguaje, funciones ejecutivas, funciones visuoespaciales, memoria y velocidad de procesamiento de la información. El protocolo incluyó pruebas estandarizadas (Boston Naming Test (Boston Diagnostic Aphasia Examination), Token Test, Controlled Oral Word Association test (COWAT), Semantic Fluency test (Animals), California Verbal Learning Test, Stroop Color-Word test, Grooved Pegboard, Benton’s Judgment of Line Orientation, WAIS-III Digit Span, and the WMS-III Mental Control test) ajustadas por edad, nivel de escolarización y género. Las puntuaciones fueron convertidas a puntuaciones tipificadas (T) (puntuaciones normalizadas con una media de 50 y una desviación tipo de ± 10) y fueron estandarizadas de 0 a 100. Por lo tanto, aquellas puntuaciones <40 indicaban alteración en aquella función neurocognitiva. El estado cognitivo global (ECoG) fue definido a partir de la media de cada una de las funciones.

4) Revascularización carotídea mediante stent con protección cerebral y flujo invertido

La técnica de stenting carotideo utilizada en todos los pacientes, incluyó una inversión de flujo en la arteria carótida interna mediante la creación de una fístula arteriovenosa entre la arteria carótida común y la vena yugular interna mediante un abordaje transcervical [29]. El procedimiento quirúrgico fue llevado a cabo por un solo cirujano que realiza más 50 procedimientos por año.

5) DTC intraoperatorio para medición de microembolias

Todos los pacientes fueron monitorizados por DTC durante el procedimiento para poder así conocer el número el estado del flujo cerebral y la detección de posibles microembolias. Este procedimiento fue realizado por un neurólogo vascular [103].

6) Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico utilizamos el SPSS versión 15.0. Los resultados obtenidos de las funciones cognitivas evaluadas y la mayoría de variables continuas fueron distribuidas de manera normal (Kolmogorov-Smirnov y P-P Plot). Se expresaron como media \pm desviación estándar expresando únicamente el número de microembolias como mediana (rango intercuartil). Así, los cambios en las puntuaciones de las funciones neurocognitivas fueron evaluados mediante el test t para muestras apareadas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $P \leq 0.05$.

5. PUBLICACIONES

Cognitive Improvement in Patients with Severe Carotid Artery Stenosis after Transcervical Stenting with Protective Flow Reversal

Gemma Ortega^a Beatriz Álvarez^b Manuel Quintana^a Marc Ribó^a
Manuel Matas^b José Álvarez-Sabin^a

^aNeurovascular Unit, Neurology Section, and ^bVascular and Endovascular Surgery Section, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Key Words

Carotid stenting · Cognition · Neuropsychological improvement

Abstract

Impaired cognitive function is often reported in patients with carotid artery stenosis. Revascularization by transcervical carotid artery stenting (CAS) with flow reversal is associated with increased cognition regardless of age, asymptomatic status, previous stroke events, baseline brain parenchyma status, and contralateral carotid artery stenosis. The findings of this preliminary prospective study suggest that transcervical CAS and stenting with flow reversal for cerebral protection is a safe technique that will improve, or at least not worsen, cognitive performance.

Copyright © 2013 S. Karger AG, Basel

Introduction

The relationship between carotid revascularization and cognition has been the subject of several studies [1, 2]. Hypertension, diabetes mellitus, smoking, and dyslipidemia are associated with an increased risk of carotid artery disease, and are also related to cognitive impairment. Cerebrovascular disease is closely linked to cogni-

tive changes and plays a central role in the development of dementia [1–9]. Impaired cognitive function is often reported in patients with carotid artery stenosis, especially those who experience a major stroke. However, the relationship between carotid artery disease and cognitive function is less clear when major stroke does not occur.

In the last decade, various studies focused on changes in cognitive function in relation to carotid revascularization, mainly carotid endarterectomy (CEA). Several studies have demonstrated an improvement in neuropsychological test results [3–5], whereas others have shown no change [6, 7]. More recently, a decline in cognitive function after surgery has also been reported [10]. The diversity of the patient populations, variability of the surgical techniques, differences in neuropsychological tests, and varying follow-up periods are all factors contributing to the difficulty in obtaining consistent results between studies.

Transfemoral carotid artery stenting (CAS) has recently gained acceptance as a minimally invasive alternative to CEA, but is associated with a high incidence of microemboli despite the use of distal protection devices [11, 12]. The risk of developing new cortical lesions on diffusion-weighted MRI after CAS is higher than after CEA, and the lesions can be persistent and detectable on follow-up MRI studies [12, 13].

The clinical effect of these lesions over time remains unknown, but some authors have reported that the subclinical infarcts seen on MRI are a risk factor for cognitive impairment [14].

Flow reversal is a technique to provide protection against cerebral embolization during CAS by reversing the direction of blood flow in the distal internal carotid artery. It establishes a closed circuit by occluding both the common carotid artery and the external carotid artery that drains the stagnant column of blood in the internal carotid artery through a filter and into the patient's own venous system, typically through the femoral vein. An additional benefit of flow reversal is avoidance of the iatrogenic complications associated with distal filter placement, such as vasospasm, carotid dissection, and guidewire entrapment. In a previous study, our group found that transcervical CAS with internal carotid artery flow reversal is a promising carotid revascularization technique for high-risk patients with carotid artery stenosis and clearly provides protection against cerebral embolization during the procedure [15]. Its impact on neurocognitive performance, however, has not been investigated to date. The aim of this study is to assess the changes in cognition scores in a cohort of high-risk patients who underwent this emerging revascularization procedure.

Materials and Methods

Patients

We prospectively included 46 consecutive patients undergoing CAS for high-grade carotid artery stenosis (>70%). The grade of stenosis was ascertained by means of Doppler ultrasound performed by independent experienced vascular surgeons, using a Philips HD 11 unit (Bothell, Wash., USA). All of the patients were considered at high surgical risk according to the SAPHIRE criteria [16].

At least one of the following criteria was required: clinically significant heart disease, severe pulmonary disease, contralateral carotid artery occlusion, contralateral laryngeal nerve palsy, previous radical neck surgery or radiation therapy to the neck, recurrent stenosis after endarterectomy, or age ≥ 80 years. The patients' demographic and clinical data were obtained by chart review. Patients with dementia diagnosed according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) instrument were excluded. A stroke neurologist performed a complete neurological examination before and after the procedure. The study complied with the Declaration of Helsinki, and all patients gave written informed consent for participation.

Neuroimaging and Carotid Doppler

Before the revascularization procedure, all patients underwent computed tomography study to evaluate the status of the brain parenchyma. A scale for rating age-related white matter changes

on imaging study was used to assess leukoaraiosis [17]. Five different regions were scored in the right and left hemispheres separately: (1) the frontal area, including the frontal lobe anterior to the central sulcus; (2) the parieto-occipital area, comprising the parietal and occipital lobes; (3) the temporal area, including the temporal lobe (the border between parieto-occipital and temporal lobes was estimated by a line drawn from the posterior portion of the Sylvian fissure to the trigone areas of the lateral ventricles); (4) the infratentorial area, encompassing the brainstem and cerebellum, and (5) the basal ganglia, which included the striatum, globus pallidus, thalamus, internal and external capsules, and insula. The highest score was 30 points. Patients with leukoaraiosis were divided into two equal groups depending on the grade of leukoaraiosis (a score >7 was considered moderate-severe).

All patients underwent carotid Doppler scanning before the procedure and information on contralateral carotid artery status was available. Contralateral carotid artery stenosis was classified as nonsignificant (<50%), moderate (50–70%), or severe (>70%). During the procedure, cerebral flow and the number of microemboli were monitored by transcranial Doppler scanning of the middle cerebral artery. Duration of ischemia during the procedure was also monitored.

Transcervical CAS Procedure

The technique used in all patients, initially described by Criado et al. [18], involves proximal occlusion of the common carotid artery to establish flow reversal in the internal carotid artery and creation of an arteriovenous shunt between the common carotid artery and internal jugular vein through a transcervical approach, as was described in another report from our center [19]. The surgical procedure was carried out by a single surgeon who performs more than 50 procedures per year. The technique was done using local anesthesia infiltration alone; cervical plexus block was not applied.

Neuropsychology

Changes in cognition were evaluated by a neuropsychologist blinded to the clinical data. Patients were assessed 1 day before and 6 months after the procedure using a battery of standardized neuropsychological tests measuring a wide range of cognitive functions (attention, language, memory, information processing speed, visuospatial function, and executive functions). The following instruments were used: WAIS-III Digit Span, MS-III Mental Control (attention); Boston Naming Test, Token Test, Controlled Oral Word Association Test, Semantic Fluency Test-Animals (language); California Verbal Learning Test, free immediate recall, free delayed recall, delayed logic memory (memory); MS-III Mental Control, Grooved Pegboard (information processing speed); Benton's Judgment of Line Orientation (visuospatial function); Stroop Color-Word Test, Controlled Oral Word Association Test, Grooved Pegboard (executive functions). All scores were adjusted for age, sex, and education, and were standardized (0–100). The mean of all function testing scores yielded the patients' global cognitive status (GCS).

We further investigated changes in cognition by classifying patients into subgroups according to several variables, such as age (above or below the age of 80), affected carotid artery (left vs. right), symptomatic or asymptomatic carotid artery, status of the contralateral carotid artery, presence of leukoaraiosis, and previous history of stroke events.

Statistical Analysis

Statistical analysis was carried out with SPSS (version 15.0). The neurocognitive function results and most continuous variables were normally distributed (Kolmogorov-Smirnov and P-P plot) and are expressed as mean \pm SD. The number of microemboli, which was the only skewed variable, is expressed as median and interquartile range. Correlations were assessed by the Pearson or Spearman correlation coefficient. Score changes in neurocognitive function parameters were assessed by the t test for paired samples. p values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Results

Forty-six patients (39 men and 7 women) with carotid artery stenosis fulfilling the inclusion criteria were treated with transcervical CAS from 2009 to 2011. Clinical and demographic characteristics are described in table 1. No neurological complications occurred during the procedure or during hospitalization. Mean ischemia time was 18.7 min (range 9–34) and a median of 15 microemboli (interquartile range, 0–28) were detected on average.

In the first neuropsychological assessment, 20 (43.5%) patients were found to be cognitively impaired, 34 (73.9%) had memory impairment, 30 (66.7%) abnormal information processing speed, 29 (63%) impaired executive functions, and 5 (10.9%) language impairment. Six months after surgery, 13 of 46 patients did not attend the follow-up visit: 3 patients declined to be evaluated at follow-up due to a subsequent diagnosis of cancer (n = 1), renal failure and limited mobility (n = 2); 6 died (not related to the surgery), while 4 withdrew their consent. In subsequent telephone interviews, no vascular event/death was reported for subjects who interrupted the study. Hence, we studied 33 patients in the second neuropsychological assessment. A significant improvement was seen in the GCS of all patients ($+2.3 \pm 2.6$, $p = 0.001$), mainly in information processing speed ($+5.6 \pm 11.7$, $p = 0.012$), language ($+1.5 \pm 4.3$, $p = 0.050$), memory ($+2.1 \pm 5.5$, $p = 0.030$), and visuospatial function ($+3.8 \pm 8.4$, $p = 0.013$) (fig. 1).

Further analyses showed that patients improved regardless of their age. GCS significantly increased in patients older than 80 years ($+2.3 \pm 2.8$, $p = 0.003$), especially in attention ($+3.2 \pm 3.9$, $p = 0.003$) and executive functions ($+3.1 \pm 6.3$, $p = 0.058$). Patients younger than 80 also showed an increase in GCS ($+2.2 \pm 2.5$, $p = 0.004$), but this was mainly reflected in memory ($+3.5 \pm 4.7$, $p = 0.011$) and language ($+1.8 \pm 3.3$, $p = 0.048$) (fig. 2).

In the analysis according to the affected side, patients with left carotid artery stenosis showed a significant in-

Table 1. Clinical and demographic characteristics (n = 46)

Age, mean \pm SD, years	76 \pm 8.2
Years of schooling, mean \pm SD	10.3 \pm 2.9
Smoking, n	19 (41.3%)
High blood pressure, n	42 (91.3%)
Diabetes mellitus, n	23 (50%)
Heart disease, n	18 (39.1%)
Dyslipidemia, n	19 (41.3%)
Previous stroke, n	22 (47.8%)
Affected carotid artery, n (%)	
Right	19 (41.5%)
Left	27 (58.7%)
Affected carotid artery, n (%)	
Symptomatic	23(50.0%)
Asymptomatic	23(50.0%)
Contralateral carotid artery status, n (%)	
No stenosis	19 (57.6%)
Moderate stenosis	6 (18.2%)
Severe stenosis	6 (18.2%)
Occlusion	2 (6.1%)

crease in GCS ($+2.9 \pm 2.6$, $p = 0.001$), especially in language, as was expected ($+2.4 \pm 4.9$, $p = 0.041$), visuospatial function ($+4.3 \pm 8.9$, $p = 0.044$), and information processing speed ($+7.1 \pm 10.8$, $p = 0.010$). However, patients with right carotid artery stenosis only presented a trend toward cognitive improvement (GCS $+1.3 \pm 2.5$, $p = 0.08$).

The analysis comparing symptomatic versus asymptomatic carotid arteries showed a significant improvement in GCS in both subgroups ($+1.9 \pm 2.1$, $p = 0.002$ and $+2.7 \pm 3.1$, $p = 0.004$, respectively). However, patients with symptomatic carotid arteries improved essentially in memory ($+2.0 \pm 3.8$, $p = 0.046$) (fig. 3), whereas those with asymptomatic carotid arteries mainly improved in information processing speed ($+5.3 \pm 8.6$, $p = 0.024$).

When patients were classified regarding the status of the contralateral carotid artery, we found that GCS significantly improved in all patients with contralateral carotid artery stenosis irrespective of the grade: $<50\%$ contralateral stenosis ($+2.3 \pm 2.7$, $p = 0.002$) and $>50\%$ contralateral stenosis ($+2.3 \pm 2.7$, $p = 0.007$). No correlation was found between duration of ischemia and cognitive improvement.

Patients with leukoaraiosis and those without both showed a significantly higher GCS following treatment ($+3.2 \pm 3.0$, $p = 0.004$ and $+1.8 \pm 2.4$, $p = 0.003$, respectively). Nonetheless, when we specifically investigated the subgroup of patients with moderate-severe leukoaraiosis (n = 6), there was no significant improvement ($p = 0.183$).

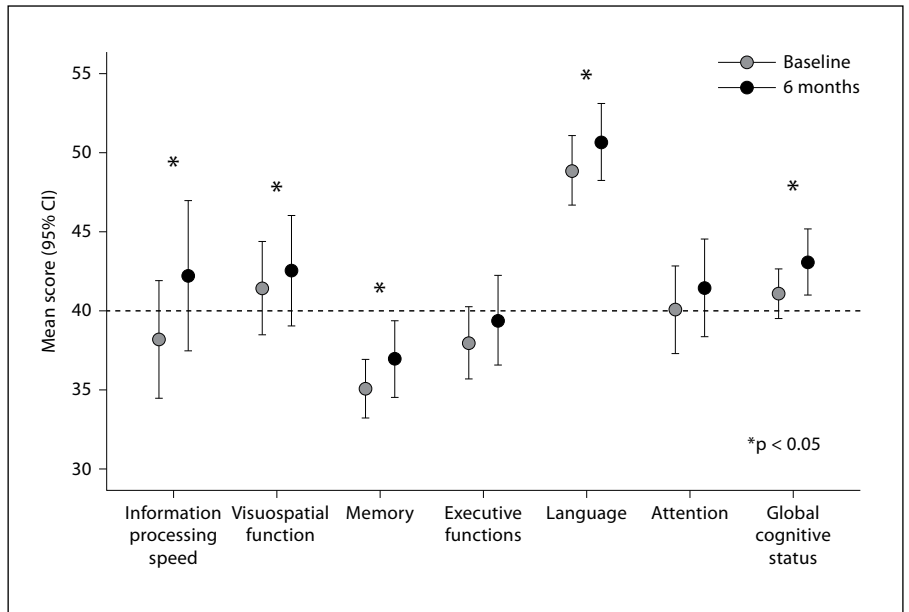


Fig.1. Neuropsychological functions: values before and after surgical procedure.

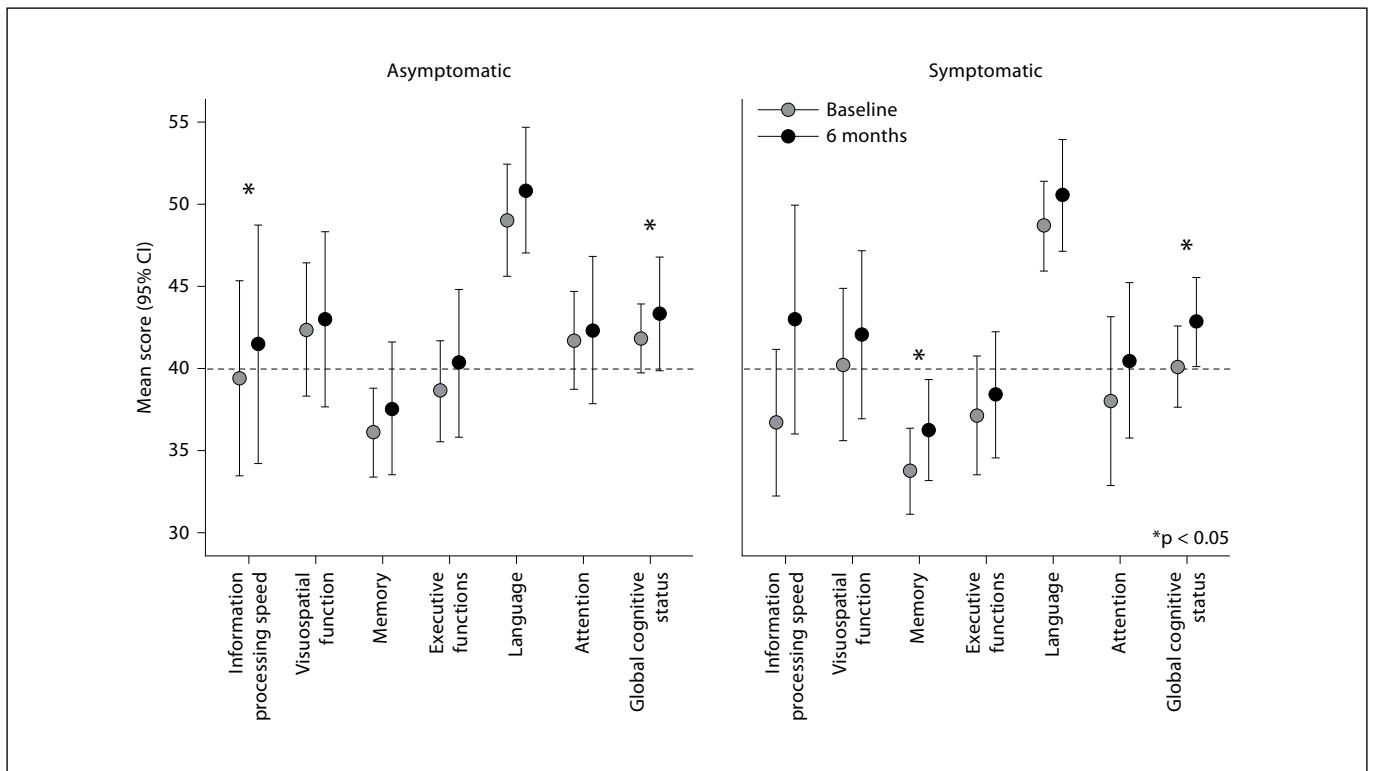


Fig. 2. Cognitive function results before and after CAS with flow reversal in asymptomatic and symptomatic carotid artery stenosis patients.

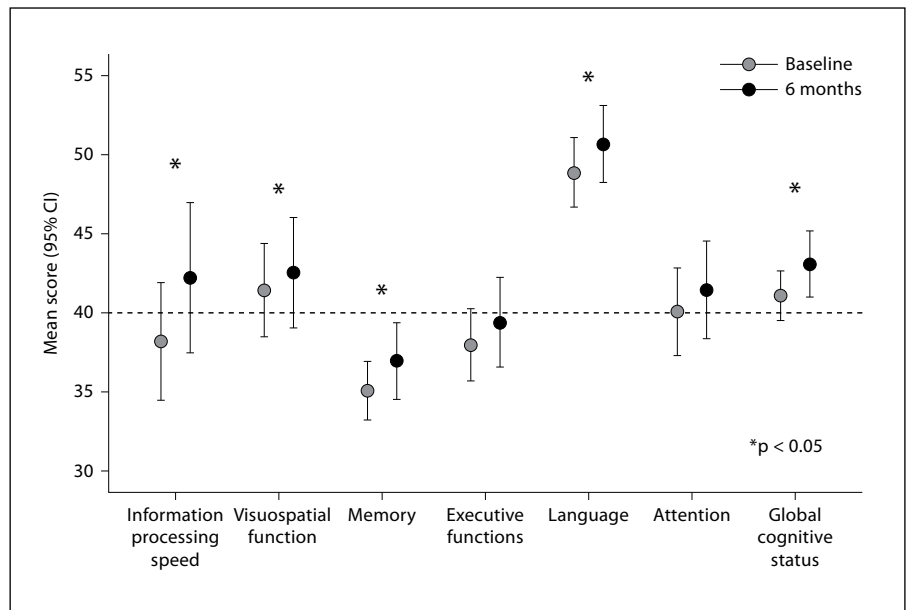


Fig. 3. Cognitive differences before and after the CAS in patients <80 and ≥80 years old.

Finally, GCS significantly improved in patients with a previous history of stroke ($+2.7 \pm 2.8$, $p = 0.001$) as well as those with no previous stroke ($+1.8 \pm 2.4$, $p = 0.037$) (fig. 4).

Discussion

This study is based on an analysis of the cognitive changes observed in patients with carotid artery stenosis undergoing revascularization by transcervical stent placement with flow reversal cerebral protection. The main finding was an improvement in cognitive status in all patients relative to baseline following the procedure. The relationship between cognitive performance and carotid artery disease has been a subject of study over the last few years [20]. In contrast to the present investigation, most studies carried out to date have been performed with patients undergoing transfemoral CAS. In our case, the technique used (transcervical CAS with flow reversal) seems to reduce the presence of microemboli during stent placement, thereby increasing the safety of the procedure. According to our results, this surgery leads to an improvement in cognitive performance even in patients with severe carotid artery stenosis and at high surgical risk because of considerable comorbidity.

As opposed to the study by Altinbas et al. [10], which reported a cognition decrease in patients undergoing both CEA and transfemoral CAS, our patients treated with transcervical CAS with flow reversal showed a significant

increase in cognition 6 months following the procedure, regardless of their baseline risk factors (e.g. hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia). The increase was particularly evident in the patient's information processing speed, language, memory, and visuospatial functions.

Cerebrovascular disease is an important factor in cognitive performance, particularly in patients of advanced age, and is involved in the development of dementia [21]. One point to highlight in the present study is the fact that octogenarians were included, but age did not have a significant bearing on the results: patients older and younger than 80 years both showed cognitive improvement. The same was true for patients with asymptomatic carotid artery stenosis, whose overall cognitive outcome following the procedure was significantly better than the baseline status.

In the study by Johnston et al. [22], patients with severe left internal carotid artery stenosis presented more marked cognitive abnormalities. We found that in patients undergoing left carotid artery treatment, cognitive performance at 6 months was significantly increased, particularly in language, an effect that is likely related to ipsilateral re-establishment of blood flow.

The cognitive improvement in our patient sample following the intervention was also independent of the previous status of the brain parenchyma. The presence of leukoaraiosis did not have a negative effect on the results, although the cognitive gain was smaller in patients with a moderate-severe grade of leukoaraiosis.

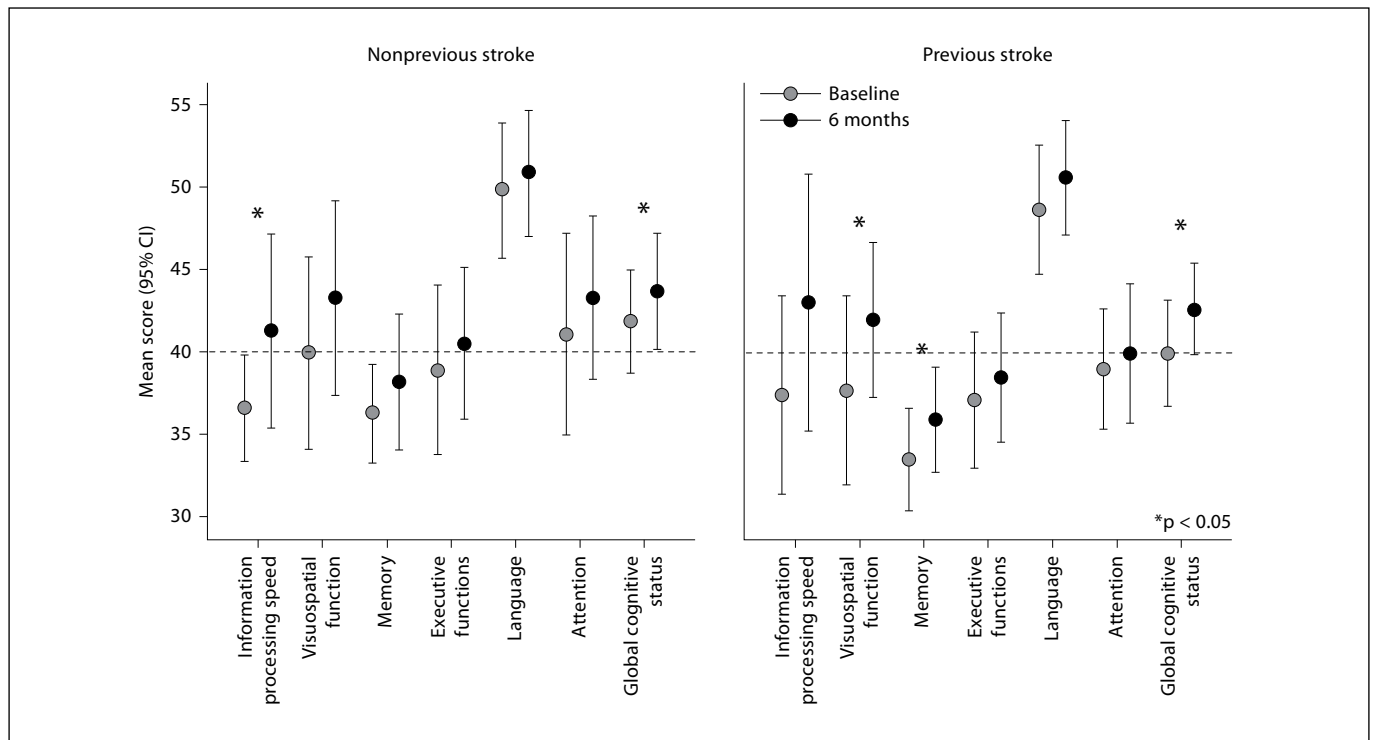


Fig. 4. Cognitive impairment before and after the CAS in the different cognitive functions depending on nonprevious stroke and previous stroke events.

The related studies on this subject differ in the methods used, type of patients, cognitive tests applied, and the type of analysis. We used an extensive battery of neuropsychological tests and an interventional revascularization technique that is not yet widely practiced, which makes comparisons with other studies difficult. As was reported by Alvarez et al. [23], transcervical carotid revascularization with flow reversal is a less aggressive technique than CEA. Therefore, it can benefit high-risk patients with carotid artery stenosis who are candidates for surgery. As the results of this study show, this benefit is not only related to prevention of new cerebrovascular events, but also to an overall increase in cognitive performance, which results in a better quality of life.

The main limitation of the study was the lacking of a control group. Although we made an effort to perform neuropsychological testing in a remote controlled group with the same pathology before and 6 months after the date of surgery, we were not able to provide it because this kind of population requires a surgical procedure due to the increased risk for stroke and cognitive decline. The observed changes may be by-chance findings or due to a natural

improvement of the disease. The latter and the learning effect seem unlikely, as neurocognitive function at a certain age shows a gradual decrease rather than improvement. The same happens with those patients with carotid artery stenosis and cognitive decline. However, it has been demonstrated previously that improvement of cerebral blood flow is associated with improved cognitive functions.

Future studies focusing on the cost-benefits of this technique would provide further insights into its advantages.

Conclusions

Revascularization by transcervical CAS with a flow reversal is associated with increased cognition regardless of age, asymptomatic or symptomatic status, previous stroke events, baseline brain parenchyma status, and contralateral carotid artery stenosis. The findings of this preliminary prospective study suggest that transcervical CAS and stenting with flow reversal for cerebral protection is a safe technique that will improve, or at least not worsen, cognitive performance.

References

- 1 Bakker FC, Klijn CJM, Jennekens-Schinkel A, Kappelle LJ: Cognitive disorders in patients with occlusive disease of the carotid artery: a systemic review of the literature. *J Neurol* 2000;247:669–676.
- 2 Feliziani FT, Polidori MC, De Rango P, Mangialasche F, Monastero R, Ercolani S, Raichi T, Cornacchiola V, Nelles G, Cao P, Mecocci P: Cognitive performance in elderly patients undergoing carotid endarterectomy or carotid artery stenting: a twelve-month follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:244–251.
- 3 Xu G, Liu X, Meyer JS, Yin Q, Zhang R: Cognitive performance after carotid angioplasty and stenting with brain protection devices. *Neurol Res* 2007;29:251–255.
- 4 Borroni B, Tiberio G, Bonardelli S, Cottini E, Facheris M, Akkawi N, et al: Is mild vascular cognitive impairment reversible? Evidence from a study on the effect of carotid endarterectomy. *Neurol Res* 2004;26:594–597.
- 5 Kishikawa K, Kamouchi M, Okada Y, Inoue T, Ibayashi S, Iida MJ: Effects of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and neuropsychological test performance in patients with high-grade carotid stenosis. *Neurol Sci* 2003;213:19–24.
- 6 Lehrner J, Willfort A, Mlekusch I, Guttman G, Minar E, Ahmadi R, et al: Neuropsychological outcome 6 months after unilateral carotid stenting. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27:859–866.
- 7 Pearson S, Maddern G, Fitridge R: Cognitive performance in patients after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2003;38:1248–1252, discussion 1252–1253.
- 8 Mlekusch W, Mlekusch I, Haumer M, Kopp CW, Lehrner J, Ahmadi R, et al: Improvement of neurocognitive function after protected carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:114–119.
- 9 Zhou W, Dinshak D, Lane B, Hernandez-Boussard T, Bech F, Rosen A: Long-term radiographic outcomes of microemboli following carotid interventions. *J Vasc Surg* 2009;50:1314–1319.
- 10 Altinbas A, van Zandvoort MJ, van den Berg E, Jongen LM, Algra A, Moll FL, Nederkoorn PJ, Mali WP, Bonati LH, Brown MM, Kappelle LJ, van der Worp HB: Cognition after carotid endarterectomy or stenting: a randomized comparison. *Neurology* 2011;77:1084–1090.
- 11 Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S: Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 2000;31:1329–1334.
- 12 Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram SM, Kastrup A: New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke* 2008;39:1911–1919.
- 13 Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, MacDonald S, Gaines PA, Waaijer A, Stierli P, Jäger HR, Lyrer PA, Kappelle LJ, Wetzel SG, van der Lugt A, Mali WP, Brown MM, van der Worp HB, Engelter ST, ICSS-MRI Study Group: New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010;9:353–362. Erratum in: *Lancet Neurol* 2010;9:345.
- 14 Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKosky ST, Fitzpatrick A, Breitner J, Lyketsos C, Jones B, Kawas C, Carlson M, Kuller LH: Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. Part 2. *Arch Neurol* 2003;60:1394–1399.
- 15 Ribo M, Molina CA, Alvarez B, Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Matas M: Transcranial Doppler monitoring of transcervical carotid stenting with flow reversal protection: a novel carotid revascularization technique. *Stroke* 2006;37:2846–2849.
- 16 Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. *N Engl J Med* 2004;351:1493–1501.
- 17 Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al: A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32:1318–1322.
- 18 Criado E, Doblas M, Fontcuberta J, Orgaz A, Flores A: Transcervical carotid artery angioplasty and stenting with carotid flow reversal: surgical technique. *Ann Vasc Surg* 2004;18:257–261.
- 19 Matas M, Alvarez B, Ribo M: Transcervical carotid stenting with flow reversal protection: experience in high-risk patients. *J Vasc Surg* 2007;46:49–54.
- 20 Rango P, Caso V, Leys D, Paciaroni M, Lenti M, Cao P: The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: a systematic review. *Stroke* 2008;39:3116–3127.
- 21 Korczyn AD, Vakhapova V: The prevention of the dementia epidemic. *J Neurol Sci* 2007;257:2–4.
- 22 Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S, Carlson MC, Fried LP, Longstreth WT Jr: Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;140:237–247.
- 23 Alvarez B, Ribo M, Maeso J, Quintana M, Alvarez-Sabin J, Matas M: Transcervical carotid stenting with flow reversal is safe in octogenarians: a preliminary safety study. *J Vasc Surg* 2008;47:96–100.

Asymptomatic Carotid Stenosis and Cognitive Improvement using Transcervical Stenting with Protective Flow Reversal Technique

G. Ortega ^{a,*}, B. Álvarez ^b, M. Quintana ^a, X. Yugueros ^b, J. Álvarez-Sabin ^a, M. Matas ^b

^aNeurovascular Unit, Department of Neurology, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^bVascular and Endovascular Surgery Section of Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

WHAT THIS PAPER ADDS

Despite the widespread use of transfemoral carotid stenting, it has several limitations, such as difficult groin access in some patients, lack of distal protection during filter placement, and embolization despite protection. Transcervical carotid revascularization with flow reversal is a less aggressive technique than CEA and it can eliminate showers of microemboli during stent deployment, making it a promising carotid revascularization technique in high-risk patients with carotid stenosis. Therefore, it can benefit high-risk patients with carotid artery stenosis who are candidates for surgery. As the results of this study show, this benefit is not only related to prevention of new cerebrovascular events, but also to an overall increase in cognitive performance, which may result in a better quality of life. These results, although preliminary, are promising and support the need for further controlled studies to clarify the effect of different carotid revascularization techniques on the cognition of asymptomatic patients.

Objectives: The relationship between carotid artery stenosis and cognitive function in individuals without a history of stroke is not clear. The possible pathomechanisms of cognitive impairment include silent embolization and hypoperfusion. In this study the aim was to assess cognitive changes after transcervical carotid artery stenting with proximal cerebral protection by flow reversal in patients with asymptomatic carotid stenosis, a novel technique that has been proved to decrease the number intraoperative emboli.

Methods: 25 consecutive patients were assessed, of which 22 were men (88%) mean age of 74 years with severe asymptomatic carotid stenosis who underwent revascularization by carotid artery stenting (CAS) with flow reversal. Patients were evaluated 1 day before and 6 months after the procedure using a standardized neuropsychological battery. Test scores were adjusted according to age, sex, education level and were standardized (0–100). The mean of all the cognitive function scores yielded the global cognitive score (GCS).

Results: There were no neurological complications during the procedure or during hospitalization in any patient. No deaths or cardiac complications occurred in any patient. The pre-procedure neuropsychological study showed cognitive impairment in: information processing speed in 15 patients (62.5%), visuospatial function in 14 (56.0%), memory in 18 (72.0%), executive functions in 14 (56.0%), language in three (12.0%), attention in 10 (40.0%), and global cognitive performance in eight (32.0%). Comparison of these scores with those obtained 6-month post-procedure showed significant improvement in GCS in all patients ($p = .002$), with a particularly marked gain in information processing speed ($p = .018$). Although significant improvement was not found for the remaining cognitive functions assessed, some gain was documented, and there was no deterioration.

Conclusions: Revascularization by transcervical CAS with flow reversal for cerebral protection results in improved neurocognitive performance in asymptomatic elderly patients with severe carotid artery stenosis.

© 2014 European Society for Vascular Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Article history: Received 24 July 2013, Accepted 28 February 2014, Available online 14 April 2014

Keywords: Asymptomatic stenosis, Carotid stenting, Cognition, Neuropsychological improvement

INTRODUCTION

Various studies have provided evidence of a close link between atherosclerotic carotid disease and cerebral atrophy and cognitive deterioration.¹ Some reports indicate that the symptoms of carotid atherosclerosis are broader than the clinically recognized manifestations of visual, sensory, motor, and language abnormalities associated with transient ischemic attacks and established stroke.^{2,3}

* Corresponding author. G. Ortega, Unitat Neurovascular Hospital Vall d'Hebrón, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebrón 119–129, Barcelona 08035, Spain.

E-mail address: gemmaortega@yahoo.es (G. Ortega).

1078-5884/\$ — see front matter © 2014 European Society for Vascular Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2014.02.022>

Several vascular risk factors are related to the cognitive deterioration in these patients. Hypertension, diabetes mellitus, smoking habit, alcohol consumption, and cholesterol levels are factors that can predispose to carotid stenosis. Unstable carotid plaque and plaque rupture are plausible causes of silent infarctions and cognitive decline. Doppler ultrasound studies have shown a clinically unrecognized influx of microemboli that pass to the brain⁴ in patients with carotid stenosis. A recent study reported that patients with carotid atherosclerosis are at an increased risk of cerebral hypoperfusion, which may subsequently cause brain atrophy and dementia.⁵ Nonetheless, patients with moderate to severe carotid stenosis often have normal cognitive performance due to efficient collateral circulation.

A large proportion of the published studies on this subject have focused on the effectiveness of surgical treatment—carotid artery endarterectomy (CEA) and carotid artery stenting (CAS)—as methods for stroke prevention.^{6,7} Other studies have examined the relationship between carotid stenosis and cognitive performance in symptomatic patients who have undergone endarterectomy.⁸ The small number of authors who have investigated the relationship between cognitive status and carotid stenosis in asymptomatic patients⁹ have reported poor cognitive performance in this population.

Given the role that carotid stenosis may have in cognitive deterioration, and the controversy regarding the effect of the different carotid surgical approaches on cognition, we set out to evaluate the cognitive status of patients with asymptomatic severe carotid stenosis (>70%) at baseline and at 6 months following a transcervical CAS procedure with flow reversal, a relatively novel technique which has been proved to decrease the number of intraoperative emboli compared to CAS without protection.

MATERIAL AND METHODS

This was a prospective study including 25 consecutive asymptomatic patients with >70% carotid stenosis. Patients unable to read or write and those diagnosed with dementia based on a Global Deterioration Scale value of ≥ 5 ¹⁰ were excluded. All patients were considered at high surgical risk according to the SAPHIRE criteria.¹¹ Hence, all underwent revascularization by carotid stenting through a cervical approach with proximal cerebral protection by internal carotid flow reversal. The Ethics Committee of Hospital Vall d'Hebrón approved the study, and all patients signed informed consent for participation.

Demographic information was obtained from the patients' medical records and by direct interview. A number of variables were compiled, including demographic data (sex, age, education level) and vascular risk factors, such as hypertension, defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or current use of antihypertensive medication; diabetes mellitus, defined as a glycosylated hemoglobin A1c concentration $> 5.8\%$ or current use of hypoglycemic agents; hypercholesterolemia, defined as a total cholesterol concentration ≥ 220 mg/dL or

current use of cholesterol-lowering agents; drinking habit; and smoking habit, defined by current smoking or cessation of smoking < 1 month before entering the study. Information was obtained on the presence or absence of severe cardiac disease, congestive heart failure, abnormal stress test, open-heart surgery. Patients with a stroke event prior to 180 days before the endovascular procedure were considered asymptomatic patients, according to the international guidelines.¹² The degree of carotid stenosis was diagnosed by Doppler sonography (Philips HD 11; Bothell, WA, USA) of the supra-aortic trunks. All patients underwent carotid Doppler scanning before the procedure, and information on the contralateral carotid status was obtained. Contralateral carotid artery stenosis was classified as non-significant ($< 50\%$), moderate (50–70%), or severe ($> 70\%$).¹³

A complete neurological examination was carried out in all patients before and after the intervention by a stroke neurologist, who was also present during all the stenting procedures to monitor the patient's neurological function. The following neurological assessment was recorded: transient ischemic attack (TIA) (any ocular or neurological deficit lasting less than 24 hours), minor stroke (any ocular or neurological deficit lasting more than 24 hours and resulting a three-point increase on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS),¹⁴ and major stroke (any deficit resulting in a more than three-point increase on the same scale).

Data were also compiled on the grade of leukoaraiosis and previous stroke. Computed tomography (CT) scanning was performed in all patients before the procedure to study the brain parenchyma. Leukoaraiosis was graded with the Rating Scale for Age-Related White Matter Changes.¹⁵ Five brain regions of the right and left hemispheres were scored separately: (a) the frontal area, including the frontal lobe anterior to the central sulcus; (b) the parieto-occipital area, comprising the parietal and occipital lobes; (c) the temporal area, including the temporal lobe (the border between parieto-occipital and temporal lobes was estimated by a line drawn from the posterior portion of the Sylvian fissure to the trigone areas of the lateral ventricles); (d) the infratentorial area, encompassing the brainstem and cerebellum; and (e) the basal ganglia, which included the striatum, globus pallidus, thalamus, internal and external capsules, and insula. The highest score was 30 points.

Cognitive changes were determined by a neuropsychologist blinded to the patients' clinical information in two evaluations, one performed 1 day before the procedure and the other 6 months after, using a battery of valid, standardized neuropsychological tests. Each session lasted approximately 1 hour, and a wide range of cognitive functions was assessed, including attention, language, memory, information processing speed, visuospatial function, and executive function. The following tests were used for this purpose: the Boston Naming Test is a language task used to assess the ability to name pictured objects. It consists of 60 line-drawn objects of graded difficulty. The Token Test

assesses auditory comprehension of sentences. The Controlled Oral Word Association test (COWAT) assesses verbal fluency in three word-naming trials: each 1-minute trial requires the production of words beginning with a given letter (F, A, S; excluding proper names and the same word with a different suffix). The Semantic Fluency test (Animals) in 1 minute. The California Verbal Learning Test: the number of words learned during five consecutive presentations of a list of 15 words and the number of words recalled after a 20-minute delay with the interference of other tests was recorded. The Stroop Color-Word test: on the first sheet patients had to name the color of each group of crosses, whereas on the second they had to say the color in which the name of another color was printed. In both tasks, patients had to give as many correct answers as possible within 45 seconds. The Grooved Pegboard test contains 25 holes with randomly positioned slots and pegs which have a key along one side. Pegs must be rotated to match the hole before they can be inserted. Benton's Judgment of Line Orientation: subjects were instructed to estimate the inclination of each pair of lines shown on a page, taking as reference the representation on another page of 11 lines, numbered from 1 to 11, each separated by an angle of 18°. The test included a total of 30 items. WAIS-III Digit Span requires a person to respond effectively to and encode the digits and then accurately recall, sequence, and vocalize the information, and the WMS-III Mental Control test.

250 healthy controls provided normative data for this population and were used to correct, when necessary, cognitive variables according to demographic aspects (age, education, or gender). Then, all the measures were converted to *T* scores (normalized scores with a mean value of 50 and a deviation type of ± 10) and were standardized (0 to 100). Thus, a *T* score lower than 40 indicates a deficit in that cognitive function. Each index was expressed as the average of the *T* scores derived from the different tests.

Stenting procedure

The carotid stenting technique used in all patients, which was first described by Criado et al.,¹⁶ includes carotid artery flow reversal by creation of an arteriovenous fistula between the common carotid artery and the internal jugular vein through a transcervical approach.^{17–19} Under local anesthesia, a vertical mini-incision was made in the base of the neck to access the proximal common carotid artery, which was controlled by a vessel loop. Double antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) was maintained for the first 30 days; thereafter, clopidogrel (75 mg/day) was prescribed indefinitely. Surgery was carried out by a single surgeon who performs more than 50 such procedures per year. During the procedure, cerebral flow and the number of microemboli were monitored by transcranial Doppler (Spencer PMD-100, Spencer Technologies, Seattle, WA, USA) scanning of the middle cerebral artery. The duration of ischemia during the procedure was also recorded.

Table 1. Changes in cognitive performance following revascularization.

Cognitive function	Baseline Mean (SD)	6 months postop. Mean (SD)	Difference Mean (SD)	<i>p</i>
Information processing speed	37.8 (9.3)	42.3 (13.4)	+4.5 (8.6)	0.018
Visuospatial function	39.9 (10.3)	42.4 (10.0)	+2.4 (10.0)	0.236
Memory	35.0 (5.5)	36.7 (8.0)	+1.7 (6.9)	0.217
Executive functions	37.9 (8.1)	39.2 (7.7)	+1.3 (4.6)	0.153
Attention	41.4 (8.3)	41.9 (7.7)	+0.5 (4.7)	0.591
Language	49.9 (7.3)	50.5 (6.9)	+0.6 (3.0)	0.305
Global cognitive status	41.3 (5.6)	42.9 (6.4)	+1.5 (2.2)	0.002

Statistical analysis

SPSS (version 15.0) was used for the statistical analysis. The results obtained for the cognitive function parameters and the majority of continuous variables were normally distributed (Kolmogorov–Smirnov and *p*–*p* plots). Results are expressed as mean (SD), with the exception of the number of microemboli, presented as median (interquartile range [IQR]). Postoperative changes in the neurocognitive function scores were evaluated using paired samples *t* tests. A *p* value < .05 was considered statistically significant.

RESULTS

Twenty-five consecutive patients (22 men, 88%) with a mean (SD) age of 74 (8) years met the criteria for inclusion and were treated by carotid revascularization. The mean number of years of schooling was 10.16 (3.06) years. Three patients (12.6%) suffered a stroke event prior to 180 days before the endovascular procedure, 21 had hypertension (84%), eight diabetes mellitus (32%), 12 ischemic heart disease (48%), five atrial fibrillation (20%), 12 dyslipidemia (48%), eight were smokers (32%), and none consumed alcohol (0%).

There were no neurological complications during the procedure or during hospitalization in any patient. No deaths or cardiac complications occurred in any patient. The procedure was completed with technical success in all patients. Two patients experienced bradycardia and hypotension related to balloon inflation which was controlled with atropine. Mean (SD) duration of ischemia was 18.2 (5.2) minutes. A median of 15 (IQR, 0–40) microemboli were detected by transcranial Doppler. There were four patients (16%) with leukoaraiosis (grades range from 3 to 15) that did not fare worse in the preoperative cognitive tests than the patients with no leukoaraiosis.

The baseline neuropsychological study showed cognitive impairment in the following areas: information processing speed in 15 patients (62.5%), visuospatial function in 14 (56.0%), memory in 18 (72.0%), executive functions in 14 (56.0%), language in three (12.0%), attention in 10 (40.0%),

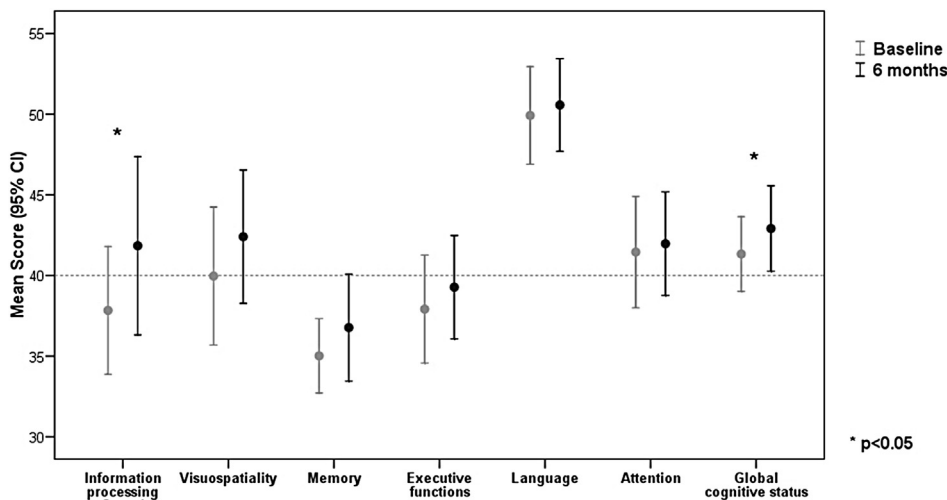


Figure 1. Changes in cognitive performance following revascularization.

and overall impairment (global cognitive score [GCS]) in eight (32.0%). Comparison of these scores with those obtained 6 months following carotid stenting with flow reversal showed a significant improvement in the mean GCS ($p = .002$), mainly due to a clear improvement in information processing ($p = .018$). Although the remaining cognitive evaluations did not show significant changes, a mild improvement was seen, and there were no cases of deteriorating cognitive function (Table 1 and Fig. 1).

In a second analysis, patients were divided according to age 80 years and older (8 patients, 32.0%) and age younger than 80 (17 patients, 68.0%). Neuropsychological study demonstrated an improvement in the GCS in those younger than 80 ($p = .004$) whereas those older than 80 did not show a significant improvement or a deterioration (Fig. 2). Cognitive performance was not associated with any of the vascular risk factors studied and did not depend on which side was affected (Figs. 3 and 4).

Cognitive performance according to the number of microemboli has been assessed by dividing the sample into

two equal groups. Patients with a greater number of microemboli (>20) showed a slight improvement in overall cognitive impairment, increasing the mean GCS score by 1.48 points, although it was not statistically significant ($p = .076$). In contrast, the improvement shown in patients with a smaller number of microemboli (<20) was significant, increasing the mean GCS score by 2.45 points ($p = .028$). When evaluated for cognitive functions, none of the patients in either group showed statistically significant improvements (Fig. 5).

DISCUSSION

The role of carotid disease in the pathogenesis of cognitive impairment can be deduced from large epidemiological studies, in which impaired cognitive performance was associated with the presence of carotid plaques, thus, suggesting a direct link between the atherosclerotic burden and global cognitive impairment.²⁰ As Cheng et al.²¹ reported, patients with severe asymptomatic carotid stenosis

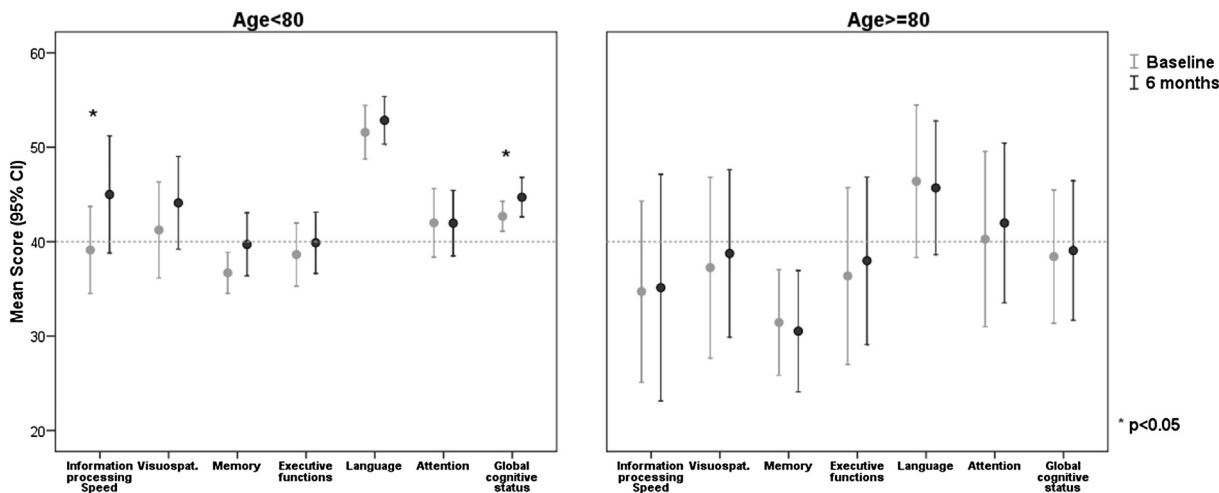


Figure 2. Cognitive function results before and after carotid artery stenting with flow reversal in >80 and ≤ 80 year old carotid artery stenosis patients.

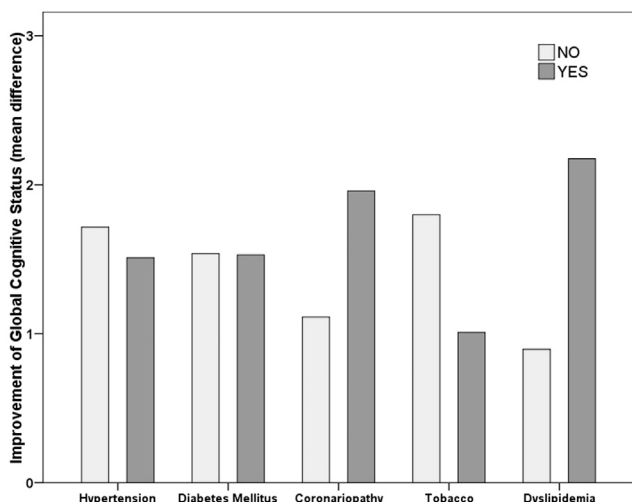


Figure 3. Cognitive function results before and after carotid artery stenting with flow reversal with regard to vascular risk factors in carotid artery stenosis patients (* No differences reached statistical significance).

have an increased risk of cognitive fragility and white matter tract disruption. Subclinical microemboli may cause cumulative decline, which may in the future be measured by loss or atrophy of white matter and hippocampal volume, as well as by clinical measures of cognitive defects.²² This explains why neuropsychological evaluation could be a sensitive outcome measure in primary or secondary prevention.

In keeping with the findings from previous studies,^{23,24} these results indicate that cognitive function in patients with asymptomatic carotid stenosis is below the established parameters of normality. Overall cognitive performance was affected (32.0%), and particularly information processing (62.5%), executive function (12.0%), and memory (56.0%). These findings lend support to the theory proposed by Mathiesen et al.,⁹ which suggests that neuropsychological deterioration in asymptomatic patients is more related to a state of cerebral hypoperfusion than to the effect of

microemboli. The reported potential causes or physiopathologic mechanisms implicated in low cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis are microemboli, microangiopathy, and cerebral hypoperfusion.^{9,25–27} These results are similar to those of Landgraff et al.,²⁸ in that this study found deficiencies in all the cognitive domains assessed in patients with left-sided and bilateral involvement.

In the study of Ishihara et al.,²⁹ the authors suggested that the impact of CAS on cognitive domains differs depending of the side of treatment. This contrasts with these results, in which there was no association with cognitive improvement according to the side of carotid revascularization in any case.

Previous studies that have aimed to investigate the potential benefits of carotid revascularization on cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis have mainly been performed in relation to two revascularization techniques: CEA and transfemoral CAS.^{7,10,15,30,33} Despite the widespread use of transfemoral carotid stenting, it has several limitations, such as difficult groin access in some patients, lack of distal protection during filter placement, and embolization despite protection. Results obtained from these types of studies are controversial. It has been reported that cognition decreases in patients undergoing either CEA or CAS,³¹ or that there are no differences in cognitive function after either of these techniques.³¹ In addition, no improvement was demonstrated in patients with asymptomatic carotid stenosis undergoing CEA in the study performed by Baracchini et al.³² In this study patients underwent carotid revascularization by stent placement through a cervical approach with proximal cerebral protection. This procedure results in protective flow reversal in the internal carotid artery after the proximal common carotid artery is clamped and therefore tends to decrease the risk of emboli during the surgery as demonstrated by Leal et al.³³ These data, although preliminary, suggest that cognition in patients undergoing this revascularization technique, measured as GSC, may improve or at least not

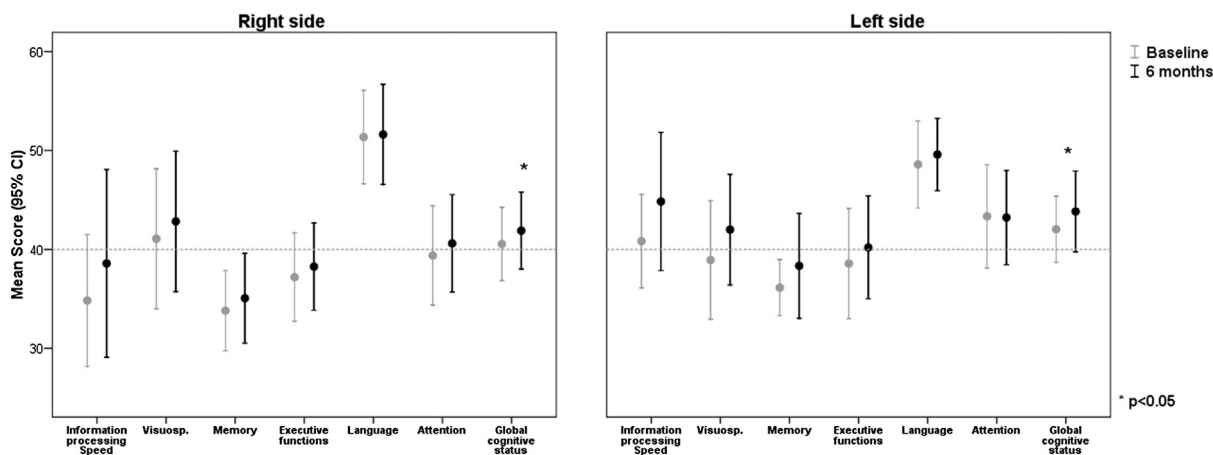


Figure 4. Cognitive function results before and after carotid artery stenting with flow reversal depending on the side in carotid artery stenosis patients. * p<0.05

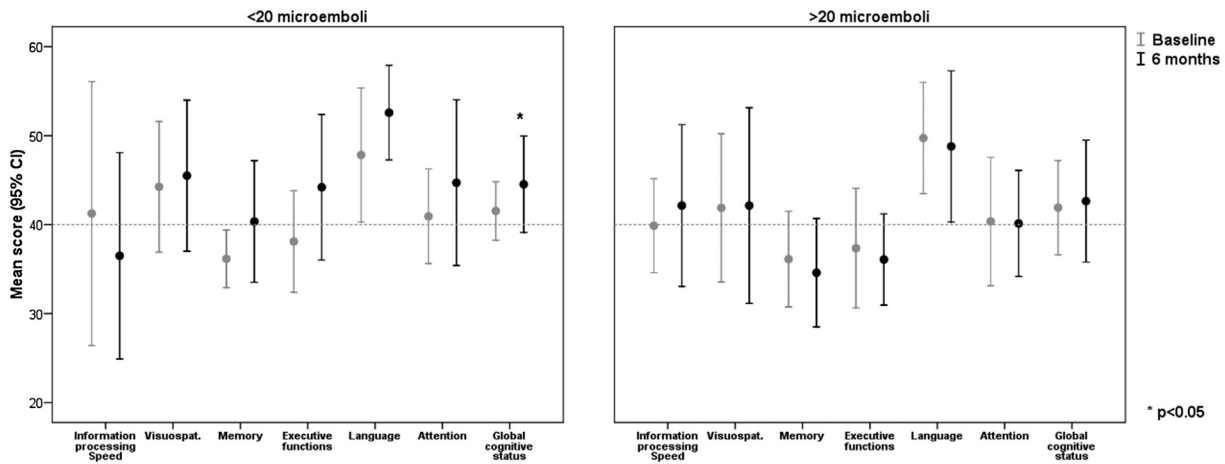


Figure 5. Cognitive function results according to the number of microemboli.

worsen after the procedure. This is of relevance because it supports microemboli as a potential mechanism of impaired cognition in patients with asymptomatic carotid stenosis and suggests that the improvement obtained may be the result of avoiding microemboli showers during the procedure.

In concordance with the results of Grunwald et al.,²⁶ who reported a significant improvement in information processing speed after transfemoral CAS, all patients in this series showed an improvement in overall cognitive performance, particularly in information processing speed, at 6 months following CAS with flow reversal and proximal protection. This benefit was independent of the affected side and was not related to any of the vascular risk factors studied, the previous status of the brain parenchyma, or the patients' education level. There was, however, a relationship with age: patients younger than 80 years showed a greater improvement in overall cognitive performance than those 80 or older. Although not presenting a significant cognitive improvement, the use of this surgical technique is still recommended in this older population to prevent stroke events.

CAS with reversal flow is now a consolidated, safe, and effective alternative technique for treating carotid artery stenosis, and is particularly useful in patients at high risk for surgery, as avoiding manipulations in the aortic arch is particularly important in patients with difficult aortic arch anatomy, particularly elderly patients.^{16,18,19} As these results show, patients initially considered as asymptomatic can indeed present cognitive impairment. This impaired cognitive performance may be sufficient reason to undergo carotid revascularization because of the potential for cognitive improvement in the majority of cases. This measure could be effective not only for stroke prevention, but also to prevent possible cognitive decline³⁴ and a future neurodegenerative condition.

The major criticism of studies on cognitive performance after revascularization include contrasting approaches regarding the timing of assessment, typology of the cognitive tests used, short duration of follow-up, lack of a control

population, and severity of stenosis.^{35,36} One of the strong points of the present study is the large number of tests administered to patients in order to have a comprehensive view of their cognitive status.

Some limitations of this study are acknowledged. Firstly, there is no control group of patients who underwent different surgical approaches. However, in this centre, patients at high surgical risk exclusively undergo CAS with flow reversal and it was not possible to match a control group with similar clinical characteristics. Secondly, the sample size is small and it is not possible to be sure that in a larger cohort the results may be different. However, it is felt that the patients included here do accurately represent asymptomatic patients at high surgical risk.

CONCLUSIONS

Revascularization by transcervical CAS and stenting with flow reversal for cerebral protection in elderly patients with asymptomatic high-grade carotid artery stenosis does not diminish neurocognitive function and can even improve it in younger patients as measured by GCS. These results, although preliminary, are promising and support the need for further controlled studies to clarify the effect of different carotid revascularization techniques on the cognition of asymptomatic patients.

CONFLICT OF INTEREST

None.

FUNDING

None.

REFERENCES

- Balestrini S, Perozzi C, Altamura C, Vernieri F, Luzzi S, Bartolini M, et al. Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration. *Neurology* 2013;**80**(23):2145–50.

- 2 Bossema ER, Brand N, Moll FL, Ackerstaff RG, de Haan EH, van Doornen LJ. Cognitive functions in carotid artery disease before endarterectomy. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;**28**:357–69.
- 3 Silvestrini M, Paolino I, Vernieri F, Pedone C, Baruffaldi R, Gobbi B, et al. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2009;**72**:1062–8.
- 4 Droste DW, Decker W, Siemens HJ, Kaps M, Schulte-Altdorneburg G. Variability in occurrence of embolic signals in long term transcranial Doppler recordings. *Neurol Res* 1996;**18**(1):25–30.
- 5 Muller M, van der Graaf Y, Algra A, Hendrikse J, Mali WP, Geerlings MI. Carotid atherosclerosis and progression of brain atrophy: the SMART-MR Study. *Ann Neurol* 2011;**70**:237–44.
- 6 Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006;**37**:577–617.
- 7 Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2009;**40**:1373–80.
- 8 Rao R. The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2002 Nov 15;**203–204**:103–7.
- 9 Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bønaa KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. *Neurology* 2004;**62**(5):695–701.
- 10 Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1982;**139**:1136–9.
- 11 Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. *N Engl J Med* 2004;**51**:1493–501.
- 12 Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes e Fernandes J, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**37**(Suppl. 4):1–19.
- 13 Beach KW, Bergelin RO, Leotta DF, Primozech JF, Sevareid PM, Stutzman ET, et al. Standardized ultrasound evaluation of carotid stenosis for clinical trials: University of Washington Ultrasound Reading Center. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;**8**:39.
- 14 Brott TG, Haley Jr EC, Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 1992;**23**:632–40.
- 15 Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;**32**:1318–22.
- 16 Criado E, Doblaz M, Fontcuberta J, Orgaz A, Flores A. Transcervical carotid artery angioplasty and stenting with carotid flow reversal: surgical technique. *Ann Vasc Surg* 2004;**18**:257–61.
- 17 Ribo M, Molina CA, Alvarez B, Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Matas M. Transcranial Doppler monitoring of transcervical carotid stenting with flow reversal protection: a novel carotid revascularization technique. *Stroke* 2006;**37**:2846–9.
- 18 Matas M, Alvarez B, Ribo M, Molina C, Maeso J, Alvarez-Sabin J. Transcervical carotid stenting with flow reversal protection: experience in high-risk patients. *J Vasc Surg* 2007;**46**:49–54.
- 19 Alvarez B, Matas M, Ribo M, Maeso J, Yugueros X, Alvarez-Sabin J. Transcervical carotid stenting with flow reversal is a safe technique for high-risk patients older than 70 years. *J Vasc Surg* 2012;**55**(4):978–84.
- 20 Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;**140**:237–47.
- 21 Cheng HL, Lin CJ, Soong BW, Wang PN, Chang FC, Wu YT, et al. Impairments in cognitive function and brain connectivity in severe asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2012;**43**(10):2567–73.
- 22 Silvestrini M, Paolino I, Vernieri F, Pedone C, Baruffaldi R, Gobbi B, et al. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2009 March 24;**72**(12):1062–8.
- 23 Chmayssani M, Festa JF, Marshall RS. Chronic ischemia and neurocognition. *Neuroimaging Clin N Am* 2007;**17**:313–24.
- 24 De Groot JC, De Leeuw F-E, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000;**47**:145–51.
- 25 Sfyroeras GS, Arsos G, Karkos CD, Liasidis C, Spyridis C, Boundas D, et al. Interhemispheric asymmetry in brain perfusion before and after carotid stenting: a 99mTc-HMPAO SPECT study. *J Endovasc Ther* 2006;**13**:729–37.
- 26 Grunwald IQ, Papanagiotou P, Reith W, Backens M, Supprian T, Politi M, et al. Influence of carotid artery stenting on cognitive function. *Neuroradiology* 2010;**52**:61–6.
- 27 De Rango P, Caso V, Leys D, Paciaroni M, Lenti M, Cao P. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: a systematic review. *Stroke* 2008;**39**:3116–27.
- 28 Landgraaf NC, Whitney SL, Rubinstein EN, Yonas H. Use of the physical performance test to assess preclinical disability in subjects with asymptomatic carotid artery disease. *Phys Ther* 2006;**86**(4):541–8.
- 29 Ishihara H, Oka F, Shirao S, Kato S, Sadahiro H, Osaki M, et al. Cognitive outcome differences on the side of carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2013;**57**(1):125–30.
- 30 Feliziani FT, Polidori MC, De Rango P, Mangialasche F, Monastero R, Ercolani S, et al. Cognitive performance in elderly patients undergoing carotid endarterectomy or carotid artery stenting: a twelve-month follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2010;**30**(3):244–51.
- 31 Altinbas A, van Zandvoort MJ, van den Berg E, Jongen LM, Algra A, Moll FL, et al. Cognition after carotid endarterectomy or stenting: a randomized comparison. *Neurology* 2011 Sep 13;**77**(11):1084–90.
- 32 Baracchini C, Mazzalai F, Gruppo M, Lorenzetti R, Ermani M, Ballotta E. Carotid endarterectomy protects elderly patients from cognitive decline: a prospective study. *Surgery* 2012;**151**(1):99–106.
- 33 Leal I, Orgaz A, Flores Á, Gil J, Rodríguez R, Peinado J, et al. A diffusion-weighted magnetic resonance imaging-based study of transcervical carotid stenting with flow reversal versus transfemoral filter protection. *J Vasc Surg* 2012;**56**(6):1585–90.
- 34 Ortega G, Álvarez B, Quintana M, Ribó M, Matas M, Alvarez-Sabin J. Cognitive improvement in patients with severe carotid

- artery stenosis after transcervical stenting with protective flow reversal. *J Cerebrovasc Dis* 2013;**35**(2):124–30.
- 35 Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;**357**(9270):1729–37.
- 36 International Carotid Stenting Study Investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;**375**:985–97.

Artículo 1

G. Ortega, B. Álvarez, M. Quintana, M. Ribó, M. Matas, J. Álvarez-Sabin.

“Cognitive Improvement in Patients with Severe Carotid Artery Stenosis after Transcervical Stenting with Protective Flow Reversal”.

Cerebrovasc Dis 2013;35:124–130.

Artículo 2

G. Ortega, B. Álvarez, M. Quintana, X. Yugueros, J. Álvarez-Sabin, M. Matas.

“Asymptomatic Carotid Stenosis and Cognitive Improvement using Transcervical Stenting with Protective Flow Reversal Technique”.

Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014 Apr 10

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

Artículo 1

G. Ortega, B. Álvarez, M. Quintana, M. Ribó, M. Matas, J. Álvarez-Sabin.

“Cognitive Improvement in Patients with Severe Carotid Artery Stenosis after Transcervical Stenting with Protective Flow Reversal”.

Cerebrovasc Dis 2013;35:124–130.

Fueron evaluados 46 pacientes con estenosis carotídea >70% y candidatos a revascularización con stent carotídeo por vía transcervical e inversión de flujo. Los datos clínicos y demográficos están descritos en la *Tabla 1*. A lo largo de la intervención no hubo complicaciones neurológicas. La media de tiempo de isquemia fue de 18.7 min (rango 9–34) y la media de microembolias de 15 (intercuartil rango, 0–28).

En la primera valoración neuropsicológica 20 (43.5%) pacientes mostraron un rendimiento cognitivo por debajo de la normalidad, 34 (73.9%) con alteración en funciones mnésicas, 30 (66.7%) con enlentecimiento en velocidad de procesamiento de la información, 29 (63%) con alteración en funciones ejecutivas y 5 (10.9%) con afectación en lenguaje. Seis meses después de la cirugía, 13 de los 46 pacientes no fueron sometidos a la segunda valoración neuropsicológica: 3 pacientes declinaron acudir por presentar diagnóstico de neoplasia (n = 1), fallo renal y movilidad limitada (n= 2); 6 éxitus (no relacionada con la cirugía), mientras que 4 se opusieron a seguir con el estudio. En entrevistas vía telefónica ninguno de los pacientes que declinaron seguir con el estudio presentó ningún evento vascular o fallecimiento. Por lo tanto, obtuvimos datos de la segunda valoración neuropsicológica en 33 pacientes.

Los resultados indicaron una mejoría significativa en el estado cognitivo global (ECoG) de los pacientes ($+2.3 \pm 2.6$, $p= 0.001$), especialmente en velocidad de procesamiento de la información ($+5.6 \pm 11.7$, $p=0.012$), lenguaje ($+1.5 \pm 4.3$, $p=0.050$), memoria ($+2.1 \pm 5.5$, $p=0.030$), y funciones visuoespaciales ($+3.8 \pm 8.4$, $p=0.013$)

Al agrupar la muestra en relación a la edad observamos como la mejoría es independiente de la edad. El estado cognitivo global (ECoG) mejora de manera significativa en aquellos pacientes mayores de 80 años ($+2.3 \pm 2.8$, $p = 0.003$), especialmente en atención ($+3.2 \pm 3.9$, $p=0.003$) y funciones ejecutivas ($+3.1 \pm 6.3$, $p=0.058$). Los pacientes menores de 80 años muestran también mejoría significativa a nivel global (ECoG) ($+2.2 \pm 2.5$, $p=0.004$) y de manera especial en funciones mnésicas ($+3.5 \pm 4.7$, $p=0.011$) y lenguaje ($+1.8 \pm 3.3$, $p=0.048$).

En el análisis realizado en base a la lateralización de la carótida revascularizada, aquellos pacientes con estenosis de carótida izquierda mostraron mejoría significativa en el ECoG ($+2.9 \pm 2.6$, $p=0.001$), de manera especial en lenguaje como era de esperar ($+2.4 \pm 4.9$, $p=0.041$), funciones visuoespaciales ($+4.3 \pm 8.9$, $p=0.044$), y velocidad de procesamiento de la información ($+7.1 \pm 10.8$, $p=0.010$). Por el contrario, aquellos revascularizados de carótida derecha presentaron una tendencia a la mejoría del ECoG (GCS $+1.3 \pm 2.5$, $p=0.08$) pero no de manera significativa.

En cuanto al análisis de los subgrupos de pacientes sintomáticos vs asintomáticos mostró como ambos grupos mejoraban de manera significativa en ECoG ($+1.9 \pm 2.1$, $p=0.002$ and $+2.7 \pm 3.1$, $p= 0.004$, respectivamente). Sin embargo, el grupo de los sintomáticos mejoró de manera destacada en funciones mnésicas ($+2.0 \pm 3.8$, $p=0.046$) (fig. 3), mientras que los asintomáticos mejoraron esencialmente en velocidad de procesamiento de la información ($+5.3 \pm 8.6$, $p=0.024$).

Los pacientes fueron clasificados a su vez por el estado de la carótida contralateral. Los resultados mostraron como el grado de estenosis de la misma era independiente en la mejoría cognitiva. Aquellos pacientes con estenosis contralateral de $<50\%$ ($+2.3 \pm 2.7$, $p=0.002$) y aquellos con $>50\%$ ($+2.3 \pm 2.7$, $p=0.007$). No encontramos correlación entre el tiempo de isquemia y el rendimiento cognitivo.

En cuanto al estado del parénquima y el rendimiento cognitivo tras la intervención no hubo diferencias entre aquellos que presentaban leucoaraiosis y los que no. Ambos grupos mostraron mejoría cognitiva en ECoG ($+3.2 \pm 3.0$, $p=0.004$ and $+1.8 \pm 2.4$, $p=0.003$, respectivamente). No obstante, cuando investigamos el subgrupo de pacientes con un grado de leucoaraiosis moderada-severa ($n=6$), no hubo mejoría significativa ($p=0.183$).

Finalmente, el ECoG mejoró de manera significativa en aquellos pacientes con historia de ictus previos ($+2.7 \pm 2.8$, $p=0.001$) al igual que aquellos sin ictus previos ($+1.8 \pm 2.4$, $p=0.037$) concluyendo la independencia de esta variable respecto al rendimiento cognitivo.

Tabla 1. Datos clínicos y demográficos

Edad (media \pm DS)	76 \pm 8.2
Escolaridad Media (media \pm DS)	10.3 \pm 2.9
Tabaquismo n (%)	19 (41.3%)
Hipertensión n (%)	42 (91.3%)
Diabetes Mellitus n (%)	23 (50%)
Cardiopatía n (%)	18 (39.1%)
Dislipemia n (%)	19 (41.3%)
Ictus Previo n (%)	22 (47.8%)
Arteria Carótida Afectada n (%)	
Derecha	19 (41.5%)
Izquierda	27 (58.7%)
Arteria Carótida Afectada n (%)	
Sintomática	23 (50.0%)
Asintomática	23 (50.0%)
Estado Arteria Contralateral n (%)	
No estenosis	19 (57.6%)
Estenosis Moderada	6 (18.2%)
Estenosis Severa	6 (18.2%)
Oclusión	2 (6.1%)

Artículo 2

G. Ortega, B. Álvarez, M. Quintana, X. Yugueros, J. Álvarez-Sabin, M. Matas.

“Asymptomatic Carotid Stenosis and Cognitive Improvement using Transcervical Stenting with Protective Flow Reversal Technique”.

Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014 Jun;47(6):585-92.

Veinti-cinco pacientes cumplieron los criterios de inclusión en el estudio y fueron sometidos a revascularización carotídea. 22 eran hombres (88.0%) con una media de escolarización de 10.16 años (± 3.06). Tres (12.56%) habían presentado un ictus en los primeros 180 días previos a la revascularización, 21 hipertensión (84%), 8 diabetes mellitus (32%), 12 cardiopatía isquémica (48%), 5 ACxFA (20%), 12 dislipemia (48%), 8 eran fumadores (32%) y ninguno consumía alcohol (0%). No hubo ninguna complicación neurológica en ninguno de los pacientes en el procedimiento quirúrgico ni a lo largo de la hospitalización. Dos pacientes experimentaron bradicardia e hipotensión relacionadas con la angioplastia del stent controlado con atropina.

La duración media de tiempo de isquemia fue de 18.2' (± 5.2). La mediana de microembolias detectadas por Doppler Transcraneal fue de 15 (0-40). Hubo 4 pacientes (16%) con leucoaraiosis (grados rango de 3 a 15) con el mismo rendimiento cognitivo basal que aquellos sin leucoaraiosis.

El estudio neuropsicológico basal de todas las funciones neurocognitivas mostraba como del total de la muestra, 15 pacientes (62.5%) tenían afectación en velocidad de procesamiento de la información, 14 (56.0%) en funciones visuoespaciales, 18 (72.0%) en memoria, 14 (56.0%) en funciones ejecutivas, 3 (12.0%) en lenguaje, 10 (40.0%) funciones atencionales y 8 (32.0%) en estado cognitivo global (ECoG).

Al comparar estas puntuaciones con las obtenidas en el segundo estudio neuropsicológico, observamos como el índice de ECoG de todos los pacientes mejoraba de manera significativa ($P=0.002$), especialmente en velocidad de procesamiento de la información ($P=0.023$). El resto de las funciones cognitivas, pese a no objetivarse una mejoría significativa, sí muestran una leve mejoría y en ningún caso mostraban empeoramiento (Tabla 1).

Al dividir la muestra en base a la edad obtuvimos un grupo de 8 pacientes octogenarios (32.0%) frente a 17 no octogenarios (68.0%). El estudio neuropsicológico mostró mejoría en ECoG de aquellos pacientes <80 (P=0.004) mientras que aquellos >80 no experimentaron una mejoría significativa aunque tampoco empeoraron.

El rendimiento cognitivo fue similar en relación a los factores de riesgo sin haber tampoco diferencias en cuanto a la lateralidad de la carótida revascularizada y cada una de las funciones neurocognitivas exploradas.

El rendimiento cognitivo en relación al número de microembolias fue valorado dividiendo la muestra en dos grupos iguales. Aquellos pacientes con mayor número de microembolias (>20) mostró una leve mejoría en el ECoG, mejorando la puntuación media de ECoG en 1.48 puntos, aunque no fue estadísticamente significativa (p ¼ .076). Por otra parte, la mejoría mostrada en aquellos pacientes con menor número de microembolias (<20) fue significativa, aumentando la puntuación media de ECoG en 2.45 puntos (p ¼ .028). Cuando fueron valorados desglosando por funciones neurocognitivas, ninguno de los pacientes de ambos grupos mostró mejoría significativa.

Tabla 1. Cambios en el rendimiento cognitivo tras revascularización.

Función Cognitiva	Basal (Mean ± SD)	6 meses (Mean ± SD)	Diferencia (Mean ± SD)	P
<i>Velocidad de Procesamiento de la Información</i>	37.8 ±9.3	42.3 ±13.4	+4.5 ±8.6	0.018
<i>Función Visuoespacial</i>	39.9 ±10.3	42.4 ±10.0	+2.4 ±10.0	0.236
<i>Memoria</i>	35.0 ±5.5	36.7 ±8.0	+1.7 ±6.9	0.217
<i>Funciones Ejecutivas</i>	37.9 ±8.1	39.2 ±7.7	+1.3 ±4.6	0.153
<i>Atención</i>	41.4 ±8.3	41.9 ±7.7	+0.5 ±4.7	0.591
<i>Lenguaje</i>	49.9 ±7.3	50.5 ±6.9	+0.6 ±3.0	0.305
<i>Estado Cognitivo Global</i>	41.3 ±5.6	42.9 ±6.4	+1.5 ±2.2	0.002

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

A lo largo de los estudios epidemiológicos publicados hasta el momento se infiere una clara relación entre la patología carotídea y la patogénesis del deterioro cognitivo. El bajo rendimiento cognitivo ha sido asociado a la presencia de placas carotídeas, lo que sugiere una relación directa entre la carga aterosclerótica y el deterioro cognitivo global [104].

La mayoría de las investigaciones realizadas hasta el momento se han centrado en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea (TEA) o a revascularización carotídea por vía transfemoral (SC). En una de las últimas revisiones realizadas [105] se pone de manifiesto que dada la heterogeneidad de los estudios publicados no cabe la posibilidad de inferir cual de las dos técnicas es mejor en relación a la cognición. Ponen de manifiesto resultados similares en la mayoría de los estudios, aspecto que achacan sobre todo a diferencias metodológicas.

Los resultados obtenidos a partir de estos tipos de estudios son controvertidos. Han informado como la cognición disminuye en pacientes sometidos a CEA o SC, o evidencian no haber diferencias cognitivas significativas entre procedimientos [106, 107, 108]. Lal et al. [109] no obtuvo diferencias en cuanto al rendimiento cognitivo global entre procedimientos pero sí descubrió que aquellos pacientes sometidos a TEA presentaban un peor rendimiento en memoria respecto a aquellos sometidos a SC, mientras que aquellos sometidos a SC presentaban un mejor rendimiento en velocidad psicomotriz. Wasser et al. [110] tampoco encontró diferencias en cuanto al rendimiento cognitivo interprocedimental pero sí descubrió como aquellos pacientes sometidos a SC presentaban un mejor rendimiento en el lenguaje.

A pesar del uso generalizado de la colocación de stent carotídeo transfemoral, esta técnica tiene varias limitaciones, como el difícil acceso a través de la ingle en algunos pacientes, la falta de protección distal durante la colocación de un filtro y embolización a pesar de la protección [111, 112, 113].

En nuestro caso, la técnica utilizada (SC transcervical con inversión de flujo) parece reducir la presencia de microembolias durante la colocación del stent, lo que aumenta la seguridad del procedimiento como se demostró en un trabajo previo [103]. El rendimiento cognitivo en relación al número de microembolias demostró como aquellos

pacientes con mayor número de microembolias (>20) mostró una leve mejoría en el ECoG, aunque no fue estadísticamente significativa. Por otra parte, la mejoría mostrada en aquellos pacientes con menor número de microembolias (<20) fue significativa. De acuerdo con nuestros resultados, este tipo de cirugía conduce a una mejora en el rendimiento cognitivo.

En constraposición al estudio de Altinbas et al. [106] donde los pacientes mostraban empeoramiento cognitivo tras revascularización, en nuestros estudios la valoración neuropsicológica basal demuestra un bajo rendimiento cognitivo global tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos y una mejoría cognitiva significativa 6 meses después del procedimiento quirúrgico. En aquellos pacientes asintomáticos estos resultados basales apoyarían la teoría de Mathiesen et al. [114] relacionando el déficit cognitivo más con un estado de hipoperfusión cerebral que por un efecto de posibles microembolias por la estenosis. Podríamos establecer otras causas o mecanismos fisiopatológicos implicados en el bajo rendimiento neurocognitivo en los pacientes que presentan enfermedad carotídea asintomática: las microembolias, la microangiopatía y la hipoperfusión cerebral. En ambas investigaciones esta mejoría cognitiva es independiente de los factores de riesgo vascular como la HTA, DM, DLP.

En el estudio por Johnston et al. [104] los pacientes con estenosis carotídea izquierda severa presentaban mayor afectación cognitiva. Nuestras investigaciones demuestran como estos pacientes después 6 meses el rendimiento cognitivo fue significativamente mayor particularmente en el lenguaje, un efecto que probablemente esté relacionado con el restablecimiento del flujo sanguíneo ipsilateral. En el caso del segundo artículo observamos como aquellos pacientes asintomáticos, la lateralización no es un aspecto que tenga relación con los resultados obtenidos en ningún caso.

Otro de los factores a tener en cuenta de nuestras investigaciones es el estudio del estado del parénquima basal. Observamos como los resultados fueron independientes al estado basal del parénquima en cuanto al grado de leucoaraiosis. La presencia de esta patología no tuvo un efecto negativo en los resultados, aunque la ganancia cognitiva fue menor en los pacientes con un grado moderado-severo.

Como sabemos la enfermedad cerebrovascular es un factor importante en el rendimiento cognitivo, especialmente en pacientes de avanzada la edad y está implicado en el desarrollo de la demencia. Los estudios de Raave RD et al. [115] y Mocco J et al. [116] ponen de manifiesto como la edad es un factor pronóstico de mal rendimiento cognitivo tras TEA o SC, mostrando como aquellos pacientes de más edad presentan peor rendimiento cognitivo tras revascularización. Un punto a destacar en nuestros estudios es el hecho de que los octogenarios fueron incluidos, pero los resultados han demostrado como la edad no tiene una repercusión significativa: pacientes mayores y menores de 80 años mostraron mejoría cognitiva. De manera significativa en pacientes sintomáticos y con beneficio respecto a la valoración cognitiva basal en pacientes asintomáticos. En el caso del segundo artículo centrado en pacientes asintomáticos sí hubo, sin embargo, una relación respecto a la edad: los pacientes menores de 80 años mostraron una mayor mejoría en el rendimiento cognitivo general que las personas de 80 años o más. A pesar de no presentar una mejoría cognitiva significativa, el uso de esta técnica quirúrgica en este tipo de población es recomendable por el hecho de poder estar previniendo no solo un posible ictus sino también un posible deterioro cognitivo y consecuentemente un cuadro neurodegenerativo.

Lo mismo sucede en el caso de pacientes considerados como asintomáticos. La angioplastia y stenting carotideo (SC) se ha consolidado actualmente como una alternativa segura y eficaz a la misma, sobre todo en aquellos pacientes que presentan alto riesgo quirúrgico. Barrachini et al. [117] encontró una leve mejoría en pacientes sintomáticos pero no en aquellos asintomáticos tras TEA. Como se ha inferido de nuestro estudio, aquellos pacientes afectados de estenosis carotídea consideradas asintomáticas por no presentar alteraciones neurológicas estandarizadas manifiestan un bajo rendimiento cognitivo. Este bajo rendimiento cognitivo podría considerarse causa suficiente para someterse a revascularización carotídea teniendo en cuenta que la mayoría de ellos mejora cognitivamente tras la intervención.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con estenosis carotídea >70% tanto sintomáticos como asintomáticos manifiestan un rendimiento cognitivo global basal por debajo de los parámetros de la normalidad.

2. El rendimiento cognitivo global en pacientes con estenosis carotídea >70% y sometidos a stent carotídeo por vía transcervical y con inversión de flujo mejora 6 meses después de la intervención quirúrgica.

3. Esta mejoría cognitiva global es independiente de la edad, de los factores de riesgo, de la lateralidad de la carótida revascularizada, del estado de la arteria carótida contralateral, del estado del parénquima basal y del número de microembolias a lo largo del procedimiento.

4. La revascularización por SC transcervical con inversión de flujo y protección cerebral en pacientes ancianos (>80años) con estenosis >70% de la arteria carótida asintomáticos no disminuye la función neurocognitiva.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. **Gonzalez JR**, Serrano V. Anatomía de la vascularización cerebral. En: Castillo J, Álvarez Sabín J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías-Guiu J, editores. Manual de enfermedades vasculares cerebrales. 2ª ed. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 3-13.
2. **Damasio A.R.** y Geschwind, N. (1985): Anatomical localization in clinical neuropsychology. En: J.A.M Fredericks (ed): Handbook of Clinical Neurology. Vol 1 (45), pp. 7-22. Clinical Neuropsychology Elsevier.
3. **Levi F**, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. Heart. 2002 Aug;88(2):119-24.
4. **Abadal LT**, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintró I. Risk factors and 28 year morbidity and mortality of coronary heart disease in a cohort with a low incidence of the disease: The Manresa Study. Rev Esp Salud Publica. 2004 Mar-Apr;78(2):229-41.
5. **Durán MA**. El ictus y la medición de su impacto. En: Informe sobre el impacto social de los enfermos dependientes por ictus. ed. Madrid, Egraf, S.A. 2004. pp. 19-49.
6. **Boix R**, del Barrio JL, Saz P, Reñé R, Manubens JM, Lobo A, et al. J Stroke prevalence among the Spanish elderly: an analysis based on screening surveys; Spanish Epidemiological Study Group on Ageing. BMC Neurol. 2006 Oct;16;6: 36.
7. **Hervás A**, Cabasés J, Forcén T. Cost of informal care for stroke victims in a non-institutionalized general population. Gac Sanit. 2007 Nov-Dec;21(6):444-51.
8. **Arboix A**, Diaz J, Pérez Samper A, Alvarez-Sabin A. (2002). Guía para el tratamiento y prevención del ictus. Neurologia; 17 Supl 3:3-12.
9. **Molina JA.**, Luquin M.R., Jimenez-Jimenez F.J. (2007). Manual de diagnóstico y terapéutica neurológicos. (2ª ed.) Barcelona: Vigueras Editores.
10. **Hart RG**, Easton JD. Dissections .Stroke 1985; Nov-Dec;16(6):925-27.
11. **Robbins & Cotran**. Kumar, V; Abbas, A; Fausto, N. (2005). Patología estructural y funcional. (7ª ed.) España. Editorial Elsevier.

12. **McGill HC Jr.** The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem.* 1988;34; 833-39
13. **Tavel ME,** Bates JR. The cervical bruit: sound spectral analysis related to severity of carotid arterial disease. *Clin Cardiol* 2006 Oct;29(10):462-65.
14. **Pickett CA,** Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2008 May 10;371(9624):1587-94..
15. **Gillett M,** Davis WA, Jackson D, Bruce DG, Davis TM. Fremantle Diabetes Study. Prospective evaluation of carotid bruit as a predictor of first stroke in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Stroke* 2003 Sep;34(9):2145-51.
16. **Rea T.** The role of carotid bruit in screening for carotid stenosis. *Ann Intern Med* 1997 Oct 15;127(8 Pt 1):657-58.
17. **Kuller LH,** Arnold AM, Psaty BM, Robbins JA, O'Leary DH, Tracy RP, et al. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2006 Jan 9;166(1):71-78.
18. **Grønholdt ML,** Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation.* 2001 Jul 3;104(1):68-73.
19. **Prokop M,** Waaijer A, Kreuzer S. CT angiography of the carotid arteries. *JBR-BTR.* 2004 Jan-Feb;87(1):23-29.
20. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991 Aug 15;325(7):445-53.
21. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis (ACAS). *JAMA* 1995 May 10;273(18):1421-892.

22. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004 May 8;(9420):1491-502.
23. **Ricotta JJ**, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK; Society for Vascular Surgery. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary. *J Vasc Surg.* 2011Sep;54(3):832-36. Review
24. **Yadav JS**, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004 Oct 7;351(15):1493-501.
25. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998 May 9;351(9113):1379-387.
26. **Crawley F**, Clifton A, Buckenham T, Loosemore T, Taylor RS, Brown MM. Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Stroke* 1997;28:2460-264.
27. **Kastrup A**, Groschel K, Krapf H. et al. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 2003 Mar;34(3): 813-19.
28. **Parodi JC**, Ferreira LM, Sicard G, La Mura R, Fernandez S. Cerebral protection during carotid stenting using flow reversal. *J Vasc Surg* 2005 Mar;41(3):416-22.
29. **Criado E**, Doblaz M, Fontcuberta J, Orgaz A, Flores A. Transcervical carotid artery angioplasty and stenting with carotid flow reversal: surgical technique. *Ann Vasc Surg.* 2004 Mar;18(2):257-61. Review
30. **Adams, R.D.** y Victor, M. (1993): Principales of Neurology. 3º ed. New York. McGraw-Hill.
31. **Junqué, C.** y Vendrell, P. (1993): Examen neuropsicológico. J.L.Marti-Vilalta (ed.): Enfermedades vasculares cerebrales. pp. 205-23. Barcelona, MCR.

32. **Redondo AB**, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del ictus y sus factores de riesgo en España. En: Prevención del ictus isquémico. Montaner J (ed). Marge SL. Barcelona, 2008; 21-34.
33. **Qiu C**, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 380-85.
34. **Launer LJ**, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, Brayne C, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology*. 1999 Jan 1;52(1):78-84.
35. **Ruitenberg A**, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging*. 2001 Jul-Aug;22(4):575-80.
36. **Froehlich TE**, Bogardus ST Jr, Inouye SK. Dementia and race: are there differences between African Americans and Caucasians? *J Am Geriatr Soc*. 2001 Apr;49(4):477-84.
37. **Hou CE**, Yaffe K, Pérez-Stable EJ, Miller BL. Frequency of dementia etiologies in four ethnic groups. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(1):42-47.
38. **Hankey GJ**. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? *Stroke*. 2006 Aug;37(8):2181-188.
39. **Francis J**, Raghunathan S, Khanna P. The role of genetics in stroke. *Postgrad Med J*. 2007 Sep;83(983):590-95.
40. **Anstey KJ**, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007 Aug 15;166(4):367-78.
41. **Stover Hertzberg V**, Weiss P, Stern BJ, Frankel MR. Family history associated with improved functional outcome following ischemic stroke. *Neuroepidemiology*. 2006;27(2):74-80.

42. **Goldstein LB**, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1583-633.
43. **Skoog I**, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia.. *Lancet*. 1996 Apr 27;347(9009):1141-145.
44. **Casado I**, Ramirez JM. Hipertensión arterial y función cognitiva. *Med Clin*. 2008; 130: 542-52.
45. **Qiu C**, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005 Aug;4(8):487-99
46. **Reitz C**, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007 Dec;64(12):1734-740.
47. **Staessen JA**, Richart T, Birkenhäger WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension*. 2007 Mar;49(3):389-400.
48. **Allen CL**, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2008 May;3(2):105-16.
49. **Brayne C**. Smoking and the brain. *BMJ*. 2000 Apr 22;320(7242):1087-088.
50. **Luchsinger JA**, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2004 Oct;3(10):579-87.
51. **Tatemichi TK**, Desmond DW, Paik M, Figueroa M, Gropen TI, Stern Y, et al. Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann Neurol*. 1993 Jun;33(6):568-75.
52. **Erkinjuntti T**. Types of multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* . 1987 Jun; 75 (6):391-99.

53. **Moroney JT**, Bagiella E, Desmond W, Paik MC, Stern Y, Tatemichi TK. Cerebral hypoxia and ischemia in the pathogenesis of dementia after stroke. *Ann N Y Academy Sci* 1997; 826:433-36
54. **Tomimoto H**, Akiguchi I, Wakita H, Osaki A, Hayashi M, Yamamoto Y. Coagulation activation in patients with Binswanger disease. *Arch Neurol* 1999; 56:1104-108.
55. **Tatemichi TK**. How acute brain failure becomes chronic. A view of the mechanisms of dementia related to stroke. *Neurology* 1990; 40:1652-659.
56. **Tomlinson BE**, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of old demented people. *J Neurol Sci* 1970; 11:205-42
57. **García JH**, Brown GG. 1992. Vascular dementia: Neuropathologic alterations and metabolic brain changes. *J Neurol Sci* 1992; 109:121-31.
58. **Lawrence TK**, Reed BR, Eberling JL et al. Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. *Arch Neurol* 1999; 56:809-14.
59. **De Reuck J**, Decoo D, Marchau M, Santens P, Lemahieu I, Strijckmans K. Positron emission tomography in vascular dementia. *J Neurol Sci* 1998;154:55-61
60. **Nagata K**, Kondoh Y, Atchinson R, Sato M, Satho Y, Watahiki Y, et al. Vascular and metabolic reserve in Alzheimer,s disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:301-07.
61. **Hachinski VC**, Lassen N.A, Marshall J. Multi-infract dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207-10.
62. **Marstrand JR**, Garde E, Rostrup E, Ring P, Rosenbaum S, Mortesen EL, et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivityare reduced in white matter hyperintensities. *Stroke* 2002; 33: 972-76.
63. **Terborg C**, Gora F, Weiller C, Röther J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy. A study with near-infrared spectroscopy and transcranial doppler sonography. *Stroke* 2000; 31: 924-29.

64. **Garcia JH**, Lassen NA, Weiller C, Sperling B, Nakagawara J. Ischemic stroke and incomplete infarction. *Stroke* 1996;27(4):761-65.
65. **Hojer-Pedersen E**, Petersen OF. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). Presentation of two cases. *Acta Med Scand*. 1987;221(4):409-12.
66. **Judd BW**, Meyer JS, Rogers RL, Gandhi S, Tanahashi N, Mortel KF, et al. Cognitive performance correlates with cerebrovascular impairments in multi-infarct dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1986 May;34(5):355-60.
67. **Sachdev P**. Vascular cognitive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(5):402-03.
68. **O'Brien JT**, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003 Feb;2(2):89-98.
69. **Rockwood K**, Black SE, Song X, Hogan DB, Gauthier S, MacKnight C, et al. Clinical and radiographic subtypes of vascular cognitive impairment in a clinic-based cohort study. *J Neurol Sci*. 2006 Jan 15;240(1-2):7-14.
70. **Erkinjuntti T**, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*. 2000;59:23-30.
71. **Barber R**, Scheltens P, Gholkar A, Ballard C, McKeith I, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Jul;67(1):66-72.
72. **Leys D**, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):752-59
73. **Barba R**, Martínez-Espinosa S, Rodríguez-García E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000 Jul;31(7):1494-501.

74. **Hénon H**, Durieu I, Guerouaou D, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology*. 2001 Oct 9;57(7):1216-222.
75. Short-term evolution as a marker of vascular dementia versus Alzheimer's disease. Lenzi GL, Altieri M. *J Neurol Sci*. 2007 Jun 15;257(1-2):182-4 * Cerebral small vessel diseases: cerebral microangiopathies. Ringelstein EB, Nabavi DG. *Curr Opin Neurol*. 2005 Apr;18(2):179-88.
76. **Desmond DW**, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2254-260.
77. **Pohjasvaara T**, Mäntylä R, Salonen O, Aronen HJ, Ylikoski R, Hietanen M, et al. How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to poststroke dementia. *Arch Neurol*. 2000 Sep;57(9):1295-300.
78. **Perren F**, Clarke S, Bogousslavsky J. The syndrome of combined polar and paramedian thalamic infarction. *Arch Neurol*. 2005 Aug;62(8):1212-216.
79. **Madureira S**, Guerreiro M, Ferro JM. A follow-up study of cognitive impairment due to inferior capsular genu infarction. *J Neurol*. 1999 Sep;246(9):764-69.
80. **Longstreth WT Jr**. Brain vascular disease overt and covert. *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2062-063.
81. **DeLong MR**, Alexander GE, Mitchell SJ, Richardson RT. The contribution of basal ganglia to limb control. *Prog Brain Res*. 1986;64:161-74.
82. **Cummings JL**. Subcortical dementia. Neuropsychology, Neuropsychiatry, and Pathophysiology. *Br J Psychiatry*. 1986 Dec;149:682-97.
83. **Vermeer SE**, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM; Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003 May;34(5):1126-129.
84. **Inzitari D**, Erkinjuntti T, Wallin A, Del Ser T, Romanelli M, Pantoni L. Subcortical vascular dementia as a specific target for clinical trials. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Apr;903:510-21.

85. **Babikian V**, Ropper AH. Binswanger's disease: a review. *Stroke*. 1987 Jan-Feb;18(1):2-12.
86. **Cummings JL**. Vascular subcortical dementias: clinical aspects. *Dementia*. 1994 May-Aug;5(3-4):177-80.
87. **Román GC**, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002 Nov;1(7):426-36.
88. **Ott A**, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1937-942.
89. **Vataja R**, Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Leppävuori A, Leskelä M, et al. MRI correlates of executive dysfunction in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2003 Nov;10(6):625-31.
90. **Ott BR**, Saver JL. Unilateral amnesic stroke. Six new cases and a review of the literature. *Stroke*. 1993 Jul;24(7):1033-42.
91. World Health Organization. In: S.W.H.O. Geneva (ed) *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines* 1992.
92. **Pohjasvaara T**, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke*. 1998 Jan;29(1):75-81.
93. **Nagaratnam N**, Nagaratnam K, Ng K, Diu P. Akinetic mutism following stroke. *J Clin Neurosci*. 2004 Jan;11(1):25-30.
94. **Bogousslavsky J**, Assal G, Regli F. Infarct in the area of the left anterior cerebral artery. II. Language disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 1987;143(2):121-27.
95. **Ringman JM**, Saver JL, Woolson RF, Clarke WR, Adams HP. Frequency, risk factors, anatomy, and course of unilateral neglect in an acute stroke cohort. *Neurology*. 2004 Aug 10;63(3):468-74.
96. **Mort DJ**, Malhotra P, Mannan SK, Rorden C, Pambakian A, Kennard C, et al. The anatomy of visual neglect. *Brain*. 2003 Sep;126(Pt 9):1986-997.

97. **Karnath HO**, Ferber S, Himmelbach M. Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature*. 2001 Jun 21;411(6840):950-53.
98. **Droste DW**, Decker W, Siemens HJ, Kaps M, Schulte-Altedorneburg G. Variability in occurrence of embolic signals in long term transcranial Doppler recordings. *Neurol Res* Feb;1996 18(1):25–30.
99. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1991 Aug 15;325(7):445-53. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. MRC asymptomatic carotid surgery trial (ACST) collaborative group. *Lancet* 2004; 363:1491-502.
100. **Lacroix V**, Hammer F, Astarci P, Duprez T, Grandin C, Cosnard G, et al. Ischemic cerebral lesions after carotid surgery and carotid stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 Apr;33(4):430-35.
101. **Reisberg B**, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1982 Sep;139(9):1136-139.
102. **Wahlund LO**, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32:1318-322
103. **Ribo M**, Molina CA, Alvarez B, Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Matas M. Transcranial Doppler monitoring of transcervical carotid stenting with flow reversal protection: a novel carotid revascularization technique. *Stroke*. 2006;37:2846-849.
104. **Johnston SC**, O’Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O’Leary DH, Goldstein S, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;140:237-47.
105. **Plessers M1**, Van Herzeele I2, Vermassen F2, Vingerhoets G. Neurocognitive functioning after carotid revascularization: a systematic review. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014 Jun 24;4(2):132-48.

106. **Altinbas A**, van Zandvoort MJ, van den Berg E, Jongen LM, Algra A, Moll FL, et al. Cognition after carotid endarterectomy or stenting: a randomized comparison. *Neurology*. 2011 Sep 13; 77(11):1084-090.
107. **Feliziani FT**, Polidori MC, De Rango P, Mangialasche F, Monastero R, Ercolani S, et al. Cognitive performance in elderly patients undergoing carotid endarterectomy or carotid artery stenting: a twelve-month follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2010 Aug; 30(3):244-51.
108. **Zhou W**, Hitchner E, Gillis K, Sun L, Floyd R, Lane B, et al. Prospective neurocognitive evaluation of patients undergoing carotid interventions. *J Vasc Surg*. 2012 Dec; 56(6):1571-578.
109. **Lal BK**, Younes M, Cruz G, Kapadia I, Jamil Z, Pappas PJ. Cognitive changes after surgery vs stenting for carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2011 Sep; 54(3):691-98.
110. **Wasser K**, Pilgram-Pastor SM, Schnaudigel S, Stojanovic T, Schmidt H, Knauf J, et al. New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance. *J Vasc Surg*. 2011 Jan; 53(1):61-70.
111. **Crawley F**, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke*. 2000 Jun; 31(6):1329-334.
112. **Schnaudigel S**, Gröschel K, Pilgram SM, Kastrup A. New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2008 Jun; 39(6):1911-919.
113. **Gupta N**, Corriere MA, Dodson TF, Chaikof EL, Beaulieu RJ, Reeves JG, et al. The incidence of microemboli to the brain is less with endarterectomy than with percutaneous revascularization with distal filters or flow reversal. *J Vasc Surg*. 2011 Feb; 53(2):316-22.
114. **Mathiesen EB**, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bønaa KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. *Neurology* 2004 Mar 9;62(5):695-701.

115. **Raabe RD**, Burr RB, Short R . One-year cognitive outcomes associated with carotid artery stent placement. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Jul; 21(7):983-88.
116. **Mocco J**, Wilson DA, Komotar RJ, Zurica J, Mack WJ, Halazun HJ, et al. Predictors of neurocognitive decline after carotid endarterectomy. *Neurosurgery*. 2006 May; 58(5):844-50.
117. **Baracchini C**, Mazzalai F, Gruppo M, Lorenzetti R, Ermani M, Ballotta E. Carotid endarterectomy protects elderly patients from cognitive decline: a prospective study. *Surgery*. 2012 Jan; 151(1):99-106.