

Stent carotídeo y protección cerebral

A. Orgaz Pérez-Grueso, J.M. Fontcuberta-García, A. Flores-Herrero,
I. Leal-Lorenzo, M. Doblas-Domínguez

Introducción

Tras la aparición de los estudios aleatorios NASCET y ECST en pacientes sintomáticos [1,2], y ACAS y ACST en asintomáticos [3,4], la endarterectomía carotídea (ECA) se considera el estándar de tratamiento de la enfermedad ateroesclerótica oclusiva severa de la bifurcación carotídea.

En un esfuerzo por minimizar la agresión, la angioplastia y *stenting* carotídeo (ASC) ha emergido, durante la última década, como una alternativa a la ECA en pacientes con enfermedad de la carótida extracranal [5].

El objetivo clínico de ambas técnicas es la prevención del ictus, y su origen es fundamentalmente tromboembólico. A pesar del progreso de ambas técnicas, el ictus es, hoy en día, una complicación ineludible en ambas. La eficacia del procedimiento depende de su tasa de complicaciones. Éstas están claramente definidas para la ECA en las guías de la American Heart Association: < 6% en pacientes sintomáticos y < 3% en asintomáticos [6,7]. Por encima de estos límites se negativiza el beneficio del procedimiento, sobre todo en pacientes asintomáticos.

Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo, España.

Correspondencia: Dr. Antonio Orgaz Pérez-Grueso. Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Virgen de la Salud. Avda. Barber, 30. E-45004 Toledo. E-mail: aorgaz@ono.com

© 2007, ANGIOLOGÍA

ASC y embolismo cerebral

Desde hace décadas se conoce la relación patogénica entre las lesiones oclusivas de la bifurcación carotídea y la clínica cerebrovascular [8].

La primera angioplastia con balón de la bifurcación carotídea se realizó en 1979. Ya en las primeras publicaciones en los años ochenta se reconocía la embolización cerebral como el riesgo fundamental de la ASC y la principal limitación a su uso [9]. Por ello, el objetivo primero de la ASC es disminuir o eliminar las partículas embólicas que llegan al cerebro. La embolización es consecuencia de la manipulación de la placa con el material propio del procedimiento: guías, catéteres, balones, *stent*, etc.

Las estrategias ante el riesgo embólico se enfocaron inicialmente a técnicas de rescate neurológico. Pronto se pasó a utilizar sistemas de protección embólica (SPE) que permitían capturar y retirar las partículas generadas durante la intervención. En el año 1987, Theron describió el primer SPE utilizando un triple catéter con balón de oclusión [10], y desde entonces se han empleado otros abordajes técnicos al problema.

La primera evidencia clínica de la embolización proviene de 1989 [11]. Desde entonces existe abundante evidencia, tanto clínica como experimental, de la embolización durante la ASC.

Estudios *ex vivo*

Los estudios *ex vivo* utilizan un modelo experimental

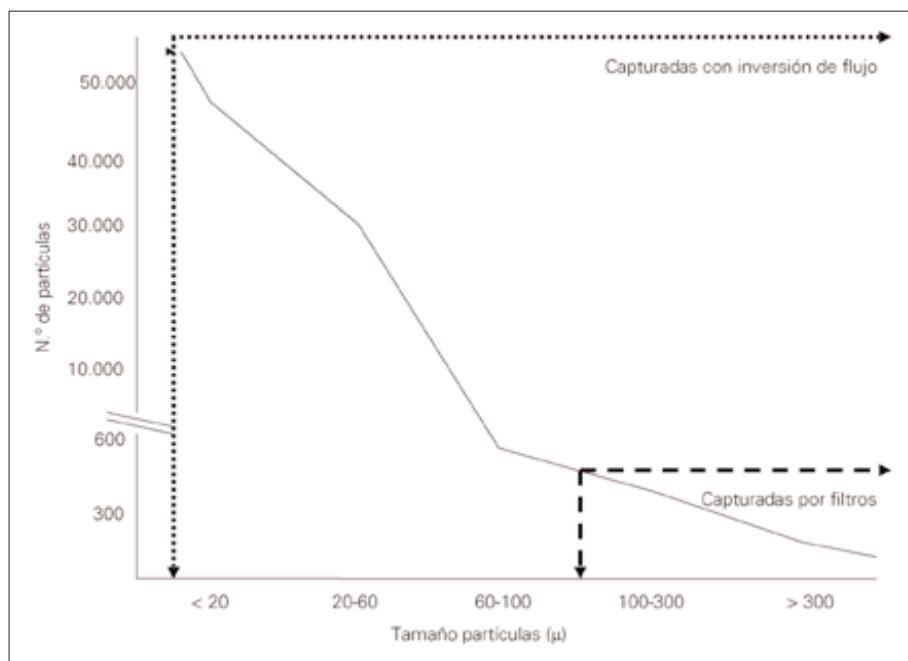


Figura 1. Tamaño y número de partículas liberadas durante una ASC ex vivo. Gráfico construido con los datos numéricos de Rapp et al [14,15]. Eficacia de dos tipos de SPE.

basado en especímenes obtenidos de una ECA [12-15]. Estos estudios han demostrado que se liberan abundantes partículas embólicas en todas las placas sometidas a ASC. El número de partículas liberadas es mayor cuanto mayor es el grado de estenosis y de ecolucencia de la placa [12]. Esta correlación no se da con la clínica (sintomático, asintomático) del paciente del que se obtuvo [12]. El tamaño de las partículas es muy amplio, desde < 20 hasta > 1.000 μm . Cuanto menor es el rango de tamaño, mayor es el número, y puede llegar a cientos de miles < 50 μm [14,15] (Fig. 1).

La inyección en ratas del material obtenido en estos estudios ha demostrado que los fragmentos de tamaño mayor que 200 μm provocan claramente patrones de muerte neuronal. Por debajo de este tamaño, aunque no existan claros infartos inmediatos, sí se evidencian en períodos más tardíos datos de isquemia neuronal. La presencia de calcificación, a diferencia del material fibrótico, hace que incluso los fragmentos más pequeños provoquen infarto cere-

bral [14,15]. Aunque se desconoce si existe un umbral de tamaño para provocar infarto, los estudios experimentales han sugerido que por debajo de 50 μm existen menos razones para la preocupación. No obstante, el elevado número de estas partículas no descarta que provoquen algún tipo de disfunción a la larga que hoy nos es desconocida [14-16].

Estudios *in vivo*

La experiencia *in vivo* proviene del material retirado con los SPE (fundamentalmente balones de oclusión distal) y de los datos obtenidos con marcadores indirectos de embolización: Doppler transcraneal (DTC) y resonancia magnética por difusión (RM-D).

El análisis del material obtenido con las técnicas actuales de ASC y con la utilización de balones de oclusión distal ha revelado que el 50% de las partículas tiene diámetros menores de 60 μm [17,18]. Por definición, toda partícula de tamaño menor que éste se considera microembolo [16].

El DTC permite detectar y cuantificar el número

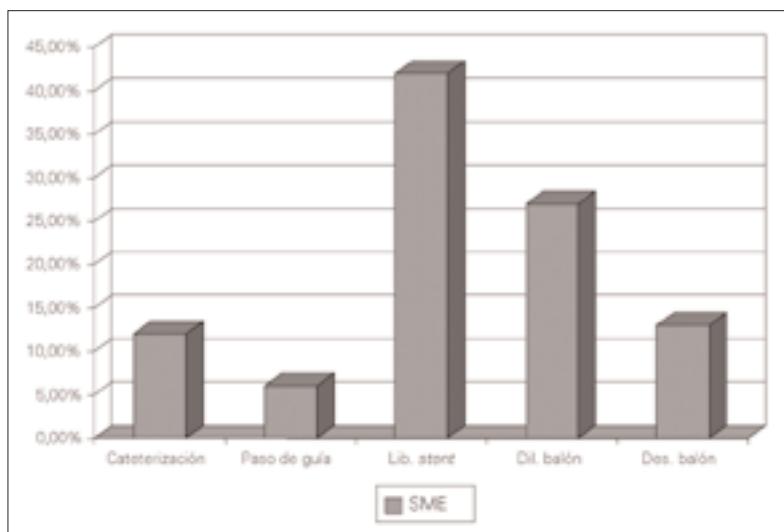


Figura 2. Señales microembólicas detectadas con Doppler transcraneal durante las diferentes fases de una ASC, gráfico construido con datos numéricos de Rosenkranz et al [20].

de émbolos que pasan a través de la arteria cerebral media (ACM) y los posibles cambios provocados en el flujo cerebral. Los criterios para su detección han sido descritos por comités de consenso [19]. Las señales recogidas, habitualmente denominadas microembólicas (SME), corresponden tanto a embolismos sólidos derivados de la manipulación arterial, como a aéreos introducidos durante las arteriografías [20]. Sólo el DTC multifrecuencia es capaz de diferenciar ambos tipos con el fin de estudiar las consecuencias fisiopatológicas de cada uno [20].

Los estudios con DTC han demostrado que el embolismo es un fenómeno universal durante la ASC [20,21], y es hasta ocho veces más frecuente que en la ECA [22,23]. Cada paso de la técnica, cateterización de la carótida común (CC), paso de la estenosis con la guía, liberación del *stent*, dilatación del *stent* y desinflado del balón, es embolígeno (Fig. 2). El número de SME varía de unos estudios a otros, pero es superior a 40 en cada procedimiento, y la mayoría se produce durante la liberación del *stent* [20,21,24]. No en todos los pacientes existe embolismo sólido [20]. La mayoría de estos émbolos es clínicamente asintomática. Aunque la relación entre el embolismo

cerebral y la aparición de clínica neurológica está poco aclarada [20], hay autores que señalan que algunos patrones de señales en el DTC se asocian a un mayor riesgo de ictus: más de cinco 'siembras' embólicas en la posdilatación, macroémbolo (émbolo único con disminución severa del flujo en la ACM) y embolismo aéreo masivo (por ejemplo, rotura de balón) [25,26]. Parece que la aparición de ictus es más frecuente por microembolismo múltiple que por macroémbolo aislado [15,24].

La RM-D es el método más sensible de los actualmente disponibles para la detección de lesiones isquémicas cerebrales [27], incluso pequeñas, y, por tanto, asintomáticas [28]. La aparición de nuevas lesiones isquémicas en pacientes tratados con ASC, sin protección cerebral, oscila entre un 15-67% de los casos [29, 30]. Los pacientes sintomáticos presentan una mayor incidencia de nuevas lesiones que los asintomáticos [29]. La mayoría de estas lesiones son asintomáticas y desaparecen en los seis primeros meses [31]. Este hecho hace que, aunque sea mayor la frecuencia de embolismos durante la ASC que en la ECA y el número de lesiones en la RM-D sea sustancialmente superior [32], los resultados clínicos sean bastante similares.

ASC y protección neurológica

La protección neurológica durante la ASC no se limita a la utilización de SPE. Aparte del origen embólico, existen otros factores relacionados con la aparición de complicaciones: factores hemodinámicos, oclusión carotídea y del *stent*, ictus hemorrágico y encefalopatía por contraste.

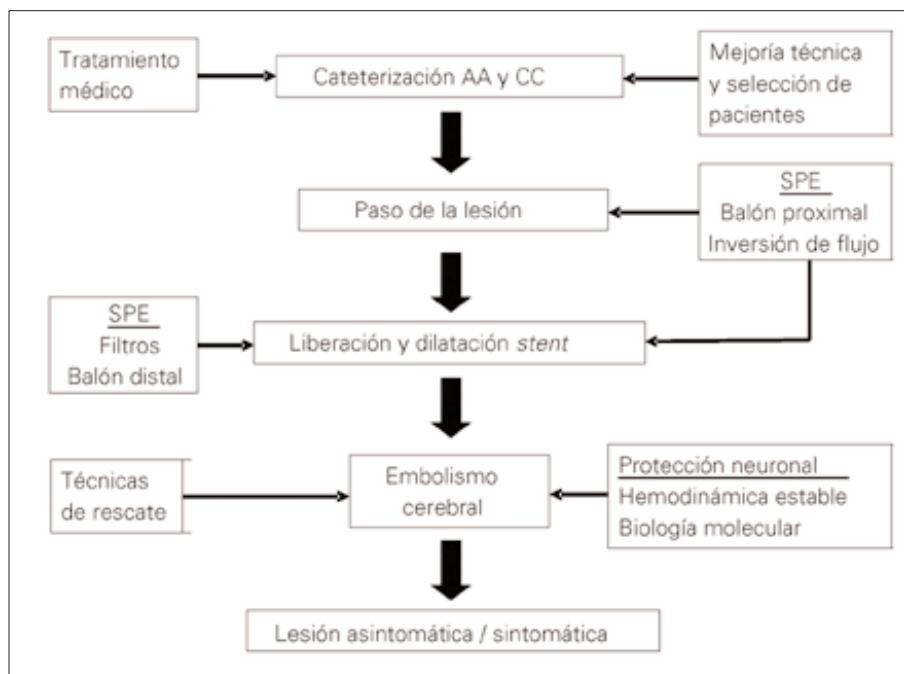


Figura 3. Posibles áreas de intervención durante la ASC para disminuir las complicaciones.

En todas las fases del procedimiento existen posibilidades de intervención que mejoran los resultados de la técnica (Fig. 3).

Medicación preoperatoria

La antiagregación plaquetaria puede reducir la embolización y el riesgo de oclusión del *stent*. La utilización de doble antiagregación (aspirina y clopidogrel) es hoy el estándar. Recientes estudios aleatorios han demostrado la superioridad de la doble antiagregación en pacientes sintomáticos [33,34].

El uso de estatinas como estabilizadores de la placa ateroesclerótica ha demostrado ser beneficiosos en pacientes con ictus o tras ECA [35,36]. También disminuye el número de partículas liberadas en estudios *ex vivo* [12].

Selección de pacientes

La identificación previa de pacientes con riesgo aumentado para ASC permite valorar el riesgo/beneficio y escoger entre distintos SPE, tipo de *stent* o ECA.

Se han relacionado diversos factores con un incremento del riesgo en la ASC: diabetes con mal control glucémico ($HbA > 7$) [37], edad superior a 80 años [37,38], estenosis u obstrucción contralateral [37,39], y el tipo de la placa (morfología, composición y arquitectura) [37,40-42]. El grado de ecolucencia, medido con criterios objetivos, se había relacionado con la inestabilidad de la placa y el riesgo de ictus perioperatorio [41]. Un reciente estudio prospectivo en casi 700 pacientes ha descartado su utilización en la estratificación del riesgo [43].

Factores técnicos

Previamente a la introducción de los SPE, la propia evolución de la técnica con la utilización de materiales dedicados (introductores largos, guías de 0,014, balones y *stents* de bajo perfil e intercambio rápido) permitió una rápida mejoría de los resultados, hasta convertir la ASC en una alternativa a la ECA.

La manipulación del arco aórtico y la cateterización de sus ramas tienen su cuota de morbilidad. Los

arcos aórticos complejos (tipos 2 y 3) y la tortuosidad de sus ramas se asocian a un número importante de nuevas lesiones en la RM-D [44]. Uno de cada cuatro ictus intraprocedimiento ocurre durante la cateterización del arco y troncos supraaórticos [45], y un 50% de los ictus más incapacitantes en otras series [46]. Este tipo de anatomía es frecuente en los pacientes de más edad y se considera una de las causas del riesgo aumentado en octogenarios [47].

Asociado a ello, la curva de aprendizaje va pareja a una clara disminución tanto del tiempo empleado en la realización de la técnica como de las complicaciones [48,49]. Un número de 200 procedimientos en ASC parece necesario para presentar una tasa de ictus < 2% [48] y combinada de ictus y muerte < 4% [49].

Sistemas de protección embólica

Los SPE son hoy en día una parte inseparable de la ASC. Su utilización es por consenso [50], aunque no existe evidencia de nivel I.

Los diferentes tipos de SPE se basan en dos filosofías: filtros y oclusión endovascular. Dan lugar a tres tipos de SPE. Las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos se resumen en la tabla I.

Balón de oclusión distal

Guardwire Plus®, Export Catheter® (Medtronic AVE) y TriActiv Rx® (Kensey Nash) (Fig. 4a).

Derivados de la técnica de Theron, fueron el primer SPE en demostrar su eficacia en la protección cerebral (Guardwire) [21]. Esta técnica consiste en la oclusión de la carótida interna (CI), distal a la lesión, con un balón a baja presión. De esta forma redirige el flujo hacia la carótida externa (CE), y se crea una zona de flujo estanco donde quedan las partículas liberadas, que posteriormente se aspiran con un catéter, con o sin lavado activo. Su ventaja principal es su bajo perfil, muy cercano a una guía de 0,014 pulgadas, su excelente manejabilidad y su flexibilidad. Sus inconvenientes fundamentales son que cruza la lesión sin protección, la intolerancia a la oclusión en

un 6-10% de los pacientes [21] y que no se puede controlar angiográficamente el procedimiento mientras está inflado el balón.

Filtros

Epi Filter Wire® (Boston Scientific), AngioGuard® (Cordis), Accunet® (Abbot), Emboshield® (Abbott), Spider X® (ev3), Interceptor Rx® (Medtronic AVE) (Fig. 4b).

Fueron el segundo tipo de SPE, introducido a finales de los años noventa. Su utilización puede rondar el 90% de las ASC.

Los filtros de protección consisten en una estructura metálica de soporte unida a una membrana de poliuretano perforada o una malla de nitinol. Generalmente están colocados en la parte distal de una guía de 0,014. Están basados en la idea intuitiva de atrapar los émbolos derivados de la ASC con las ventajas de mantener el flujo cerebral y la visualización angiográfica permanente de la estenosis. Su posicionamiento, liberación y recuperación precisan de un catéter específico. El tamaño de los poros, que oscila actualmente entre 100 y 150 µm, es un compromiso entre eficiencia de captura y mantenimiento del flujo. La disminución de su calibre aumenta la eficacia, pero también el riesgo de trombosis. Los *stents* de malla de nitinol parecen que generan menor gradiente de flujo [51]. Como inconvenientes fundamentales citaremos que cruzan la lesión sin protección, a veces con predilatación; que pueden provocar diseción o espasmo arterial; que pueden existir problemas en su retirada, sobre todo con *stents* de nitinol de celda abierta; y que se pueden trombosar.

Sistemas de oclusión proximal y de la carótida externa

Gore Neuro Protection System® (Gore), antes Parodi Antiembolic System, PAES® (Arteria), y MoMa® (Invatec) (Fig. 4c).

Técnicamente son un largo catéter guía con un balón que sirve para ocluir la CC. Un segundo balón,

Tabla I. Ventajas e inconvenientes de los distintos tipos de sistemas de protección embólica.

Tipo	Ventajas	Inconvenientes
Balón de oclusión distal	Flexibilidad Perfil de paso por la lesión bajo Captura partículas de pequeño tamaño	Riesgo de intolerancia a la oclusión Embolización a través de la carótida externa Imposibilidad de control angiográfico Espasmo o disección Necesidad de catéter de aspirado Aspiración incompleta de partículas liberadas Paso de la lesión sin protección
Filtros	Permite perfusión cerebral Simples y sencillos Control angiográfico permanente	Microembolización de partículas menores del tamaño de los poros Espasmo o disección Perfil de paso por lesión mayor Dificultad de cruce en lesiones muy graves o tortuosas Mala aposición y riesgo de paso embólico en anatomías difíciles Riesgo de bloqueo o trombosis del filtro
Oclusión de carótida común y carótida externa	Paso de la lesión con protección Uso de la guía de nuestra elección Captura total de partículas liberadas Posibilidad de tratar lesiones elongadas o con trombo Posibilidad de control angiográfico	Riesgo de espasmo y disección carótida común y carótida externa Intolerancia a la oclusión Introductor femoral 9F

inflado en la CE, asegura el bloqueo del flujo anterógrado en la CI.

Basados en una idea original de J.C. Parodi [52], se valen de las conexiones del polígono de Willis y la presión retrógrada generada al ocluir la CC y la CE. Esta genial observación permite invertir (Gore NPS) o detener el flujo en la CI (MoMa). Con el sistema de Parodi, se eliminan los posibles émbolos de forma continua por la asociación de una fistula A-V con la vena femoral (inversión de flujo), y por aspiración al finalizar el procedimiento con el sistema MoMa.

Sus ventajas adicionales sobre los anteriores SPE son la protección cerebral durante el paso de la lesión, y que, si son correctamente aplicados, permiten eliminar cualquier tipo de embolización (exceptuando la cateterización del arco y la CC). Por contra, aunque son muy flexibles y 'navegables', precisan un introductor femoral 9F. La intolerancia al

inflado del balón oscila entre un 3-17% según los autores, aunque en general no impide terminar el procedimiento [53,54].

Un sistema especial de inversión de flujo es el acceso cervical [55]. Comparte la mayoría de las ventajas de la inversión de flujo por abordaje femoral, evita la cateterización de los troncos supraaórticos (y su morbilidad) y ofrece una fistula A-V de baja resistencia que elimina de forma efectiva las partículas embólicas. Por el contrario, carece de un sistema dedicado de acceso percutáneo que exige la cateterización por disección quirúrgica de la CC.

Eficacia de los SPE

La eficacia de los SPE durante la ASC ha sido evaluada tanto desde el punto de vista experimental

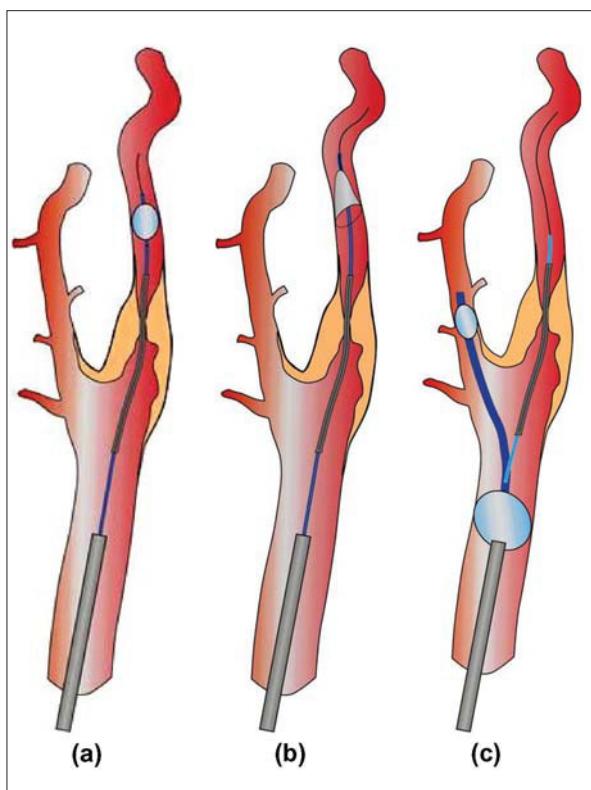


Figura 4. Representación de los diferentes tipos de SPE: a) Balón de oclusión distal; b) Filtro; c) Oclusión proximal.

como *in vivo*, y desde el punto de vista de resultados clínicos.

La eficacia *in vivo* puede ser valorada a través del DTC y la RM-D.

La eficacia clínica se valora con la tasa de eventos (TE). Éstos se recogen durante los primeros 30 días e incluyen isquemia cerebral transitoria (hemisférica o retiniana de duración < 24 h); ictus menor (nuevo déficit neurológico con recuperación completa < 30 días); ictus mayor (nuevo déficit neurológico > 30 días); y muerte. Algunos estudios recientes incluyen también la tasa de infarto agudo de miocardio [56]. Otros parámetros frecuentemente citados son eventos mayores: ictus mayor y muerte (MAE, en la literatura anglosajona). Para probar la eficacia de los SPE, la tomografía computarizada comparada en grupos similares de pacientes, tratados con y sin

SPE, debe ser menor en el grupo protegido [45]. Además, esta tasa debe ser equivalente, si no menor, que la observada en pacientes tratados con ECA con igual severidad de lesión y riesgo.

No existe evidencia de tipo I sobre la eficacia de los SPE, y probablemente nunca se lleve a cabo un estudio aleatorio. Es innegable que todos los SPE, cuando se usan *in vivo*, capturan macroémbolos que tendrían efectos devastadores si llegaran a la circulación cerebral. No obstante, éstos son los menos prevalentes en los estudios [14,15,24], y es la carga de microémbolos perdidos la que tiene más relevancia en la clínica neurológica. Los efectos neurocognitivos tardíos son desconocidos [16,24].

En estudios *ex vivo* los sistemas de oclusión distal han demostrado una eficacia del 98% en cuanto a eliminación de los potenciales émbolos [57]. Para conseguir esta efectividad se asoció un sistema de lavado y aspiración que pronto fue desechado *in vivo*, dada la aparición de casos de embolismos a través de la CE con clínica de isquemia retiniana. Al-Mubarak et al demostraron con el DTC cómo las SME disminuían de forma significativa, pero no desaparecían, y que era posible visualizar la ACM a través de la circulación colateral de la CE [58]. Henry et al observaron partículas en el aspirado del 100% de los pacientes [59].

A pesar de la alta protección ofrecida por este sistema, existen posibilidades de embolización debido a diferentes causas: desinflado del balón, oclusión incompleta, oclusión sólo en diástole, embolización colateral por la CE, aspirado incompleto e imposibilidad de aspirado de partículas muy grandes [59].

Las primeras generaciones de filtros demostraron *ex vivo* una tasa de captura del 88% de las partículas liberadas [60]. Estudios posteriores, que compararon *in vitro* diferentes filtros, demostraron que ninguno de ellos era capaz de eliminar de forma total la embolización [61,62]. Aunque su eficacia *in vivo* no está aclarada, la captura de macroémbolos de alto riesgo es un hecho innegable [63], y en un 60% de los casos hay material visible en el filtro [64].

Dado el elevado número de partículas ($< 100 \mu\text{m}$) liberadas en la ASC, la carga embólica capaz de evadir los filtros es muy elevada (Fig. 1). De forma ilustrativa, cuando se compara el número de SME en pacientes con y sin protección con filtro en estudios con DTC, los filtros no disminuyen el número de microembolias, sino que lo aumentan [16,63]. Las causas no están claras, y pueden incluir fragmentación de material capturado, manipulación propia del sistema, lesión directa del vaso y siembra desde el exterior de elementos formes [16,24]. En estudios con RM-D, la utilización de filtros ha demostrado disminuir de forma significativa el número de nuevas lesiones isquémicas tras ASC [30].

Los sistemas de oclusión proximal presentan diferencias entre ellos. En un estudio que compara los resultados del DTC utilizando el sistema Mo-Ma, se ha demostrado una efectividad cinco veces mayor en la reducción de SME comparado con un filtro (FilterWire EX), pero siguen existiendo [65]. Por tanto, no previene totalmente la microembolización a través de la circulación colateral o por succión desde el polígono de Willis [66]. Sólo los sistemas de inversión de flujo en la CI, bien por el sistema de Parodi (Gore NPM/PAES [52]) u otras formas del mismo (ASC por acceso cervical [55,67]), son capaces de eliminar las señales microembólicas [53,68]. En estudios con RM-D y SPE de oclusión endovascular, siguen apareciendo lesiones tanto ipsi como contralaterales, pero la inversión de flujo las disminuye a niveles cercanos a los de la angiografía [69]. La cateterización del arco y el embolismo posprocedimiento pueden ser los culpables. Sin lugar a dudas, los sistemas de oclusión endovascular y, sobre todo, la inversión de flujo son los vencedores en cuanto a eficacia en la protección embólica (Fig. 1).

Eficacia clínica

Una reciente revisión de más de 3.000 pacientes (un 92,9% tratado con filtros) pertenecientes a cuatro

centros europeos con elevada experiencia en ASC ha notificado una TE a 30 días del 2,8% [70].

Un estudio de 200 pacientes tratados con el sistema de Parodi presentó una TE del 3,5% [53].

En recientes estudios aleatorios que comparaban la ASC con la ECA en pacientes de alto y bajo riesgo, la TE fue del 4,8% (SAPHIRE) [56], el 7,9% (EVA-3S) [71] y el 7% (SPACE) [72] en pacientes tratados con SPE, fundamentalmente filtros.

Una baja TE significa que sólo un estudio con un gran número de casos puede aportar suficiente potencia estadística como para mostrar diferencias entre pacientes tratados con y sin SPE. Existen dos estudios retrospectivos con un elevado número de casos: una revisión sistemática de la literatura [73] y un registro internacional [74]. En ambos se observó una reducción significativa de la TE con el uso de SPE. No obstante, los procedimientos sin protección se realizaron generalmente en un período previo con la técnica menos desarrollada. Las poblaciones de ambos eran muy heterogéneas y con gran solapamiento entre grupos. En uno de los estudios, en 8 de los 26 centros enrolados tenían peores resultados con protección que sin protección [74]. En el registro prospectivo Pro-CAS, realizado en centros alemanes, no se encontraron diferencias entre pacientes contemporáneos, más de 2.500, tratados con y sin SPE [75]. En el reciente estudio aleatorio SPACE, 151 de los pacientes del grupo ASC (27%) fueron tratados con SPE, de forma no aleatoria, y la TE fue del 7% en ambos grupos [72] (Tabla II). Existen series como las de Mathias, con más de 900 pacientes, entre los años 1989-1999, que demuestran la mejoría de los resultados, en la que las complicaciones pasan del 8,8 al 2% sin SPE.

Los SPE han probado su eficacia tanto *in vitro* como *in vivo*, y han disminuido los embolismos y las lesiones isquémicas, pero su influencia en los resultados clínicos no es tan clara. La mejoría de los resultados, ¿se debe a los SPE o a la progresión de la técnica y la curva de aprendizaje? Hay autores que consideran que todavía no existe evidencia real a

Tabla II. Resultados clínicos de ASC con y sin SPE.

	Tipo de estudio / Año de publicación	Nsp	Ncp	TEsp	TEcp
Wholey et al [74]	Registro internacional / 2003	6.753	4.221	5,29%	2,23%
Kastrup et al [73]	Metaanálisis / 2004	2.537	896	5,52%	1,18% (p < 0,001)
Theiss et al [75]	Registro / 2004	923	1.609	2,2%	2,1%
SPACE [72]	Brazo ASC (no aleatorio) / 2006	456	151	7%	7%

Nsp: número sin protección; Ncp: número con protección; TEsp: tasa de eventos sin protección; TEcp: tasa de eventos con protección.

favor o en contra del uso de protección cerebral durante la ASC [63,76]. Recientemente, en los Estados Unidos, el Centro para los Servicios Medicare y Medicaid ha decidido no cubrir económicamente los procedimientos realizados sin SPE (todos los autorizados son filtros) [77].

Elección del SPE

La elección en cada paciente del SPE va a depender de numerosos factores.

- De la anatomía intracerebral: la presencia de lesiones intracraneales puede influir en la tolerancia a sistemas de oclusión.
- La zona de colocación del SPE también tiene influencia en su eficacia. Así, en carótidas internas tortuosas serán de elección los filtros excéntricos, debido a su mejor aposición a la pared arterial o los sistemas de oclusión proximal.
- En lesiones de alto riesgo embólico (concepto no establecido) o con trombo luminal, son preferibles los sistemas de inversión de flujo o la ECA.
- De la preferencia y experiencia personales.

Podemos concluir que aunque no existe evidencia de tipo I, el consenso sigue siendo la norma en la utilización de SPE. Una vez dominada la técnica, probablemente los resultados van a depender de la selección de pacientes basada en una valoración objetiva del riesgo/beneficio.

Otros factores relacionados con el ictus y el ASC

Cuando grupos con gran experiencia estudian la distribución temporal de las complicaciones neurológicas y observan cómo la mayoría ocurre tras el procedimiento, cuando ya se ha retirado el sistema de protección [78]. ¿Qué factores están relacionados con el ictus diferido de origen isquémico?

Existen pocos estudios que hayan monitorizado la embolización postoperatoria. En pacientes estudiados con DTC tras una ECA se ha comprobado la relación entre las SME y la aparición de clínica neurológica postoperatoria [79-81]. Tras una ASC sólo existe un estudio [82], y el valor de la monitorización postoperatoria está por determinar.

La protección del ictus diferido tras una ASC se basa fundamentalmente en dos pilares: la elección del *stent* y el manejo adecuado de las complicaciones hemodinámicas, fundamentalmente la hipotensión.

La elección el tipo de *stent* ha demostrado tener gran importancia en la aparición de complicaciones diferidas. Los *stents* con menor área de celda (se corresponden hoy en día con los *stents* de celda cerrada) disminuyen las complicaciones postoperatorias en todo tipo de pacientes, y de forma significativa en los sintomáticos [83].

La utilización de *stents* cubiertos como medio de disminuir la embolización se ha mostrado útil, pero

se enfrenta a dificultades técnicas por su mayor perfil de cruce, y a una elevada tasa de reestenosis que, por el momento, los aleja de la práctica clínica habitual [84].

En el estudio de Ackerstaff et al [25], la asistolia inducida por la angioplastia y la hipotensión mantenida son factores independientemente asociados a la aparición de clínica neurológica. El estudio CAVATAS demostró que tanto la ECA como la ASC inducían hipotensiones en tres de cada cuatro pacientes en las primeras 24 horas [85]. En el caso de la ASC, estos cambios están claramente relacionados con el estímulo directo por la angioplastia y el *stent* de los barorreceptores. En un reciente estudio retrospectivo, se ha comprobado cómo un 42% de los pacientes presentó depresión hemodinámica durante la ASC, y un 18% mantenida [86]. Estos cambios eran significativamente mayores en pacientes con lesiones en el bulbo carotídeo o calcificación, y ausentes en pacientes con ECA previa. Los pacientes con depresión hemodinámica presentan más riesgo de complicaciones perioperatorias [87]. No se conoce el mecanismo por el cual aumenta este riesgo, y podría estar relacionado con una disminución de la tolerancia a la microembolización.

Bibliografía

1. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-87.
2. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-25.
3. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273: 1421-8.
4. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491-502.
5. 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: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
6. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1998; 97: 501-9.
7. Moore WS, Barnett HJM, Beebe HG, Bernstein EF, Brener BJ, Brott T, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation* 1995; 91: 566-79.

El simple uso de atropina no elimina la posible inestabilidad hemodinámica, y puede ser necesario el uso de inotrópicos o agonistas β -adrenérgicos [87], así como detener temporalmente el uso de antihipertensivos. La movilización precoz parece tener efectos beneficiosos en estos pacientes [88].

Las estatinas parecen tener un efecto neuroprotector, cuyo mecanismo se desconoce, pero que abunda en la recomendación de su uso intensivo [89].

Por otro lado, en estudios de biología molecular realizados con ratas, el bloqueo de la puerta celular GPR-17 en las células de la glía ha permitido proteger las neuronas del daño postictus [90]. Este tipo de nuevas vías terapéuticas que buscan proteger más que compensar los efectos de la isquemia cerebral serán de gran importancia en el futuro.

Conclusión

La mejor protección cerebral en la ASC es una mezcla de correcta indicación, selección de pacientes, conocimiento, experiencia y uso adecuado de las herramientas terapéuticas. El principio hipocrático de 'primero no hacer daño' cobra todo su valor en la ASC.

8. Imparato AM, Riles TS, Gorstein F. The carotid bifurcation plaque: pathologic findings associated with cerebral ischemia. *Stroke* 1979; 10: 238-45.
9. Bockenheimer SA, Mathias K. Percutaneous transluminal angioplasty in arteriosclerotic internal carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983; 4: 791-2.
10. Theron J, Raymond J, Casasco A, Courtheoux F. Percutaneous angioplasty of atherosclerotic and postsurgical stenosis of carotid arteries. *AJNR Am J Neuroradiol* 1987; 8: 495-500.
11. DeMonte F, Peerless SJ, Rankin RN. Carotid transluminal angioplasty with evidence of distal embolization. Case report. *J Neurosurg* 1989; 70: 138-41.
12. Ohki T, Marin ML, Lyon RT, Berdejo GL, Soundararajan K, Ohki M; et al. Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential. *J Vasc Surg* 1998; 27: 463-71.
13. Coggia M, Goeau-Brissonniere O, Duval JL, Leschi JP, Lertort M, Nagel MD. Embolic risk of the different stages of carotid bifurcation balloon angioplasty: an experimental study. *J Vasc Surg* 2000; 31: 550-7.
14. Rapp JH, Pan XM, Sharp FR, Shah DM, Wille GA, Velez PM et al. Atheroemboli to the brain: size threshold for causing acute neuronal cell death. *J Vasc Surg* 2000; 32: 68-76.
15. Rapp JH, Pan XM, Yu B, Swanson RA, Higashida RT, Simpson P, et al. Cerebral ischemia and infarction from atheroemboli <100 microm in size. *Stroke* 2003; 34: 1976-80.
16. Macdonald S. Is there any evidence that cerebral protection is beneficial? Experimental data. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006; 47: 127-36.
17. Henry M, Henry I, Klonaris C, Masson I, Hugel M, Tzvetanov K, et al. Benefits of cerebral protection during carotid stenting with the PercuSurge GuardWire system: midterm results. *J Endovasc Ther* 2002; 9: 1-13.
18. Whitlow PL, Lylyk P, Londero H, Mendiz OA, Mathias K, Jaeger H, et al. Carotid artery stenting protected with an emboli containment system. *Stroke* 2002; 33: 1308-14.
19. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998; 29: 725-9.
20. Rosenkranz M, Fiehler J, Niesen W, Waiblinger C, Eckert B, Wittkugel O, et al. The amount of solid cerebral microemboli during carotid stenting does not relate to the frequency of silent ischemic lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 157-61.
21. Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ, Iyer SS, New G, Leon MB. Effect of the distal-balloon protection system on microembolization during carotid stenting. *Circulation* 2001; 104: 1999-2002.
22. 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: 2460-4.
23. Jordan WD, Jr, Voellinger DC, Doblar DD, Plyushcheva NP, Fisher WS, McDowell HA. Microemboli detected by transcranial Doppler monitoring in patients during carotid angioplasty versus carotid endarterectomy. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 33-8.
24. Hellings WE, Ackerstaff RG, Pasterkamp G, De Vries JP, Moll FL. The carotid atherosclerotic plaque and microembolisation during carotid stenting. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006; 47: 115-26.
25. Ackerstaff RG, Suttorp MJ, Van den Berg JC, Overtoom TT, Vos JA, Bal ET, et al. Prediction of early cerebral outcome by transcranial Doppler monitoring in carotid bifurcation angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2005; 41: 618-24.
26. Claus SP, Louwerse ES, Mauser HW, Van der Mee M, Moll FL, Mess WH, et al. Temporary occlusion of middle cerebral artery by macroembolism in carotid surgery. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 261-4.
27. Van Everdingen KJ, Van der GJ, Kappelle LJ, Ramos LM, Mali WP. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. *Stroke* 1998; 29: 1783-90.
28. Gass A, Ay H, Szabo K, Koroshetz WJ. Diffusion-weighted MRI for the 'small stuff': the details of acute cerebral ischemia. *Lancet Neurol* 2004; 3: 39-45.
29. Van Heesewijk HP, Vos JA, Louwerse ES, Van den Berg JC, Overtoom TT, Ernst SM, et al. New brain lesions at MR imaging after carotid angioplasty and stent placement. *Radiology* 2002; 224: 361-5.
30. Kastrup A, Nagel T, Groschel K, Schmidt F, Vogler E, Schulz J, et al. Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke* 2006; 37: 2312-6.
31. Hauth EA, Jansen C, Drescher R, Schwartz M, Forsting M, Jaeger HJ, et al. MR and clinical follow-up of diffusion-weighted cerebral lesions after carotid artery stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2336-41.
32. Roh HG, Byun HS, Ryoo JW, Na DG, Moon WJ, Lee BB, et al. Prospective analysis of cerebral infarction after carotid endarterectomy and carotid artery stent placement by using diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 376-84.
33. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005; 111: 2233-40.
34. McKevitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 522-7.
35. Moonis M, Kane K, Schwiderski U, Sandage BW, Fisher M. HMG-CoA reductase inhibitors improve acute ischemic stroke outcome. *Stroke* 2005; 36: 1298-300.
36. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, Ghali WA, Feasby TE. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke* 2005; 36: 2072-6.
37. Hofmann R, Niessner A, Kypta A, Steinwender C, Kammler J, Kerschner K, et al. Risk score for peri-interventional complications of carotid artery stenting. *Stroke* 2006; 37: 2557-61.
38. Hobson RW, Howard VJ, Roubin GS, Brott TG, Ferguson RD, Popma JJ, et al. Carotid artery stenting is associated with

- increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1106-11.
39. Henry M, Gopalakrishnan L, Rajagopal S, Rath PC, Henry I, Hugel M. Bilateral carotid angioplasty and stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 275-82.
 40. Krapf H, Nagele T, Kastrup A, Buhring U, Gronewaller E, Skalej M, et al. Risk factors for periprocedural complications in carotid artery stenting without filter protection: a serial diffusion-weighted MRI study. *J Neurol* 2006; 253: 364-71.
 41. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation* 2004; 110: 756-62.
 42. Brajesh KI, Hobson II RW. Pixel distribution analysis to identify unstable carotid plaques. *Endovasc Today* 2006; 5: 88-92.
 43. Reiter M, Bucek RA, Effenberger I, Boltuch J, Lang W, Ahmadi R, et al. Plaque echolucency is not associated with the risk of stroke in carotid stenting. *Stroke* 2006; 37: 2378-80.
 44. Hammer FD, Lacroix V, Duprez T, Grandin C, Verhelst R, Peeters A, et al. Cerebral microembolization after protected carotid artery stenting in surgical high-risk patients: results of a 2-year prospective study. *J Vasc Surg* 2005; 42: 847-53.
 45. Ohki T, Veith FJ. Carotid artery stenting: utility of cerebral protection devices. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 47-55.
 46. Cao P, De RP, Verzini F, Maselli A, Norgiolini L, Giordano G. Outcome of carotid stenting versus endarterectomy: a case-control study. *Stroke* 2006; 37: 1221-6.
 47. Wholey MH. Anatomic and technical considerations of CAS. *Endovasc Today* 2006; 8: 60-4.
 48. Verzini F, Cao P, De RP, Parlani G, Maselli A, Romano L, et al. Appropriateness of learning curve for carotid artery stenting: an analysis of periprocedural complications. *J Vasc Surg* 2006; 44: 1205-11.
 49. Lin PH, Zhou W, Kougias P, El Sayed H, Lumsden AB. Assessing the learning curve of CAS. *Endovasc Today* 2006; 8: 68-74.
 50. Veith FJ, Amor M, Ohki T, Beebe HG, Bell PR, Bolia A, et al. Current status of carotid bifurcation angioplasty and stenting based on a consensus of opinion leaders. *J Vasc Surg* 2001; 33 (Suppl 2): S111-6.
 51. Hendriks JM, Zindler JD, Van der Lugt A, Pattynama PM, Van Sambeek MR, Bosch JL, et al. Embolic protection filters for carotid stenting: differences in flow obstruction depending on filter construction. *J Endovasc Ther* 2006; 13: 47-50.
 52. Parodi JC, La MR, Ferreira LM, Mendez MV, Cersósimo H, Schonholz C, et al. Initial evaluation of carotid angioplasty and stenting with three different cerebral protection devices. *J Vasc Surg* 2000; 32: 1127-36.
 53. Parodi JC, Schonholz C, Parodi FE, Sicard G, Ferreira LM. Initial 200 cases of carotid artery stenting using a reversal-of-flow cerebral protection device. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007; 48: 117-24.
 54. Adami CA, Scuro A, Spinamano L, Galvagni E, Antonucci D, Farello GA, et al. Use of the Parodi anti-embolism system in carotid stenting: Italian trial results. *J Endovasc Ther* 2002; 9: 147-54.
 55. Criado E, Doblas M, Fontcuberta J, Orgaz A, Flores A, Wall LP, et al. Transcervical carotid stenting with internal carotid artery flow reversal: feasibility and preliminary results. *J Vasc Surg* 2004; 40: 476-83.
 56. 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; 351: 1493-501.
 57. Martin JB, Pache JC, Treggiari-Venzi M, Murphy KJ, Gailloaud P, Puget E, et al. Role of the distal balloon protection technique in the prevention of cerebral embolic events during carotid stent placement. *Stroke* 2001; 32: 479-84.
 58. Al-Mubarak N, Vitek JJ, Iyer S, New G, Leon MB, Roubin GS. Embolization via collateral circulation during carotid stenting with the distal balloon protection system. *J Endovasc Ther* 2001; 8: 354-7.
 59. Henry M, Polydorou A, Henry I, Anagnostopoulou IS, Polydorou IA, Hugel M. Carotid angioplasty and stenting under protection. Techniques, results and limitations. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006; 47: 519-46.
 60. Ohki T, Roubin GS, Veith FJ, Iyer SS, Brady E. Efficacy of a filter device in the prevention of embolic events during carotid angioplasty and stenting: an ex vivo analysis. *J Vasc Surg* 1999; 30: 1034-44.
 61. Muller-Hulsbeck S, Jahnke T, Liess C, Glass C, Paulsen F, Grimm J, et al. In vitro comparison of four cerebral protection filters for preventing human plaque embolization during carotid interventions. *J Endovasc Ther* 2002; 9: 793-802.
 62. Muller-Hulsbeck S, Jahnke T, Liess C, Glass C, Grimm J, Heller M. Comparison of various cerebral protection devices used for carotid artery stent placement: an in vitro experiment. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 613-20.
 63. Vos JA, van den Berg JC, Ernst SM, Suttorp MJ, Overtoom TT, Mauser HW, et al. Carotid angioplasty and stent placement: comparison of transcranial Doppler US data and clinical outcome with and without filtering cerebral protection devices in 509 patients. *Radiology* 2005; 234: 493-9.
 64. Sprouse LR, Peeters P, Bosiers M. The capture of visible debris by distal cerebral protection filters during carotid artery stenting: Is it predictable? *J Vasc Surg* 2005; 41: 950-5.
 65. Schmidt A, Diederich KW, Scheinert S, Braunlich S, Olenburger T, Biamino G, et al. Effect of two different neuroprotection systems on microembolization during carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1966-9.
 66. Parodi JC. Effect of two different neuroprotection systems on microembolization during carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 382.
 67. Criado E, Doblas M, Fontcuberta J, Orgaz A, Flores A, López P, et al. Carotid angioplasty with internal carotid artery flow reversal is well tolerated in the awake patient. *J Vasc Surg* 2004; 40: 92-7.
 68. Ribo M, Molina CA, Álvarez B, Rubiera M, Álvarez-Sabín J, Matas M. Transcranial Doppler monitoring of transcervical

- carotid stenting with flow reversal protection: a novel carotid revascularization technique. *Stroke* 2006; 37: 2846-9.
69. Asakura F, Kawaguchi K, Sakaida H, Toma N, Matsushima S, Kuraishi K, et al. Diffusion-weighted MR imaging in carotid angioplasty and stenting with protection by the reversed carotid arterial flow. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 753-8.
70. Bosiers M, De DG, Deloose K, Verbist J, Peeters P, Castriota F, et al. Are there predictive risk factors for complications after carotid artery stenting? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007; 48: 125-30.
71. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660-71.
72. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239-47.
73. Kastrup A, Grael K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 2003; 34: 813-9.
74. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 259-66.
75. Theiss W, Hermanek P, Mathias K, Ahmadi R, Heuser L, Hoffmann FJ, et al. Pro-CAS: a prospective registry of carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2004; 35: 2134-9.
76. Eckert B, Zeumer H. Carotid artery stenting with or without protection devices? Strong opinions, poor evidence! [editorial comment]. *Stroke* 2003; 34: 1941-3.
77. The Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Proposed decision memo for percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of the carotid artery concurrent with stenting (CAG-00085R3). Baltimore, MD; 2007.
78. Cremonesi A, Setacci C, Manetti R, Donato G, Setacci F, Ballestra G, et al. Carotid angioplasty and stenting: lesion related treatment strategies. *Eurointerv* 2005; 1: 289-95.
79. Levi CR, Roberts AK, Fell G, Hoare MC, Royle JP, Chan A, et al. Transcranial Doppler microembolus detection in the identification of patients at high risk of perioperative stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 170-6.
80. Laman DM, Wieneke GH, Van DH, Van Huffelen AC. High embolic rate early after carotid endarterectomy is associated with early cerebrovascular complications, especially in women. *J Vasc Surg* 2002; 36: 278-84.
81. Horn J, Naylor AR, Laman DM, Chambers BR, Stork JL, Schroeder TV, et al. Identification of patients at risk for ischaemic cerebral complications after carotid endarterectomy with TCD monitoring. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 270-4.
82. Markus HS, Clifton A, Buckenham T, Brown MM. Carotid angioplasty. Detection of embolic signals during and after the procedure. *Stroke* 1994; 25: 2403-6.
83. Bosiers M, De DG, Deloose K, Verbist J, Peeters P, Castriota F, et al. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 135-41.
84. Schillinger M, Dick P, Wiest G, Gentzsch S, Sabeti S, Hauener M, et al. Covered versus bare self-expanding stents for endovascular treatment of carotid artery stenosis: a stopped randomized trial. *J Endovasc Ther* 2006; 13: 312-9.
85. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1729-37.
86. Gupta R, Bou-Chebl A, Bajzer CT, Schumacher HC, Yadav JS. Rate, predictors, and consequences of hemodynamic depression after carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1538-43.
87. Van Sambeek MR, Hendriks JM, Van Dick LC, Koudstaal P, Van Hurk H. Hemodynamic changes during CAS cause half of the complications: how can they be prevented? *Veith Symposium*, New York, 2005.
88. Roubin GS. Rapid ambulation after CAS. *Endovasc Today* 2005; 4: 45-6.
89. Amarenco P, Moskowitz MA. The dynamics of statins: from event prevention to neuroprotection. *Stroke* 2006; 37: 294-6.
90. Abbracchio M.P. P2 receptors for extracellular nucleotides in brain function and dysfunction. *Symposium at the Society for Neuroscience*. Atlanta, 2006.