

## Investigación clínica

# Lesiones cerebrales subclínicas y función neuropsicológica en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea

Juergen Falkensammer<sup>1,2</sup>, W. Andrew Oldenburg<sup>1</sup>, Andrea J. Hendrzak<sup>1</sup>, Beate Neuhauser<sup>1,2</sup>, Otto Pedraza<sup>3</sup>, Tanis Ferman<sup>3</sup>, Joseph Klocker<sup>1,2</sup>, Matthias Biebl<sup>1,2</sup>, Beate Hugl<sup>1,2</sup>, James F. Meschia<sup>4</sup>, Albert G. Hakaim<sup>1</sup> y Thomas G. Brotz<sup>4</sup>, Jacksonville, Florida, e Innsbruck, Austria

Examinamos las alteraciones subclínicas de la función cerebral y la incidencia de lesiones cerebrales tras la endarterectomía carotídea (EAC), y su relación con las concentraciones perioperatorias de marcadores bioquímicos de lesión cerebral (S100B y enolasa neuroespecífica [ENE]). Participaron 20 pacientes consecutivos con una estenosis carotídea asintomática  $\geq 70\%$  sometidos a EAC programada. Las pruebas pre y postoperatorias incluyeron resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, examen neurológico estandarizado, batería de pruebas neuropsicológicas, y determinación de las concentraciones séricas de S100B y ENE. No se produjeron ictus isquémicos mayores. Durante el examen neurológico de un paciente se descubrió una debilidad leve de la extremidad inferior contralateral; en otro individuo, la RMN postoperatoria reveló dos nuevas lesiones subcorticales de pequeño tamaño sin correlación clínica. Si bien la proteína S100B aumentó de forma significativa tras la apertura del clampaje carotídeo ( $p = 0,015$ ), el aumento de la ENE no fue estadísticamente significativo. La puntuación neuropsicológica global media aumentó significativamente durante el seguimiento ( $p < 0,05$ ). En un paciente se observó una disminución significativa de la función cognitiva. Éste fue el único individuo con una S100B constantemente alta y un aumento de la ENE. Las pruebas neuropsicológicas junto con las determinaciones de S100B y ENE pueden mejorar la sensibilidad a la hora de evaluar lesiones cerebrales subclínicas tras una EAC.

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2008.01.013.

Presentado en el 19th Annual Scientific Session of the Florida Vascular Society, Miami, FL, EE. UU., 27-30 de abril de 2006.

<sup>1</sup>Section of Vascular Surgery, Mayo Clinic Jacksonville, Jacksonville, FL, EE. UU.

<sup>2</sup>Department of Vascular Surgery, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria.

<sup>3</sup>Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic Jacksonville, Jacksonville, FL, EE. UU.

<sup>4</sup>Department of Neurology, Mayo Clinic Jacksonville, Jacksonville, FL, EE. UU.

Correspondencia: W. Andrew Oldenburg, MD, Section of Vascular Surgery, Mayo Clinic Jacksonville, 4500 San Pablo Road, Jacksonville, FL 32224, EE. UU. Correo electrónico: oldenburg.warner@mayo.edu

Ann Vasc Surg 2008; 22: 497-504

DOI: 10.1016/j.avsp.2008.09.001

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: 27 de mayo de 2008

## INTRODUCCIÓN

La endarterectomía carotídea (EAC) es un procedimiento eficaz en la prevención primaria<sup>1,2</sup> y secundaria<sup>3,4</sup> del ictus en pacientes con estenosis significativa de la arteria carótida. Si bien la incidencia de ictus isquémico perioperatorio es relativamente baja, el riesgo de lesiones neurológicas más sutiles sigue siendo controvertido. Se han publicado resultados contradictorios sobre el efecto de la EAC en la función cognitiva. Si bien algunos autores no observaron un cambio destacado en la función neuropsicológica<sup>5</sup>, otros han descrito deterioro en la fase postoperatoria inicial que puede persistir durante algunas semanas<sup>6-8</sup>. Fearn et al<sup>9</sup> observaron una mejoría significativa en las puntuaciones medias del tiempo de reacción y la memoria. Sin

embargo, se utilizaron una amplia variedad de pruebas neuropsicológicas en los diferentes estudios, y no existe consenso respecto al momento ideal de dicha valoración<sup>10</sup>.

Se ha descrito que las concentraciones séricas de enolasa neuroespecífica (ENE) y de la proteína fijadora de calcio S100B son marcadores de lesión neurológica grave<sup>11</sup> y están asociadas con los resultados neuropsicológicos a corto y largo plazo tras una lesión cerebral traumática<sup>12</sup>. S100 es una proteína dimérica intracelular fijadora de calcio. El heterodímero (isoforma  $\alpha\beta$ ) y el homodímero (isoforma  $\beta\beta$ , también denominada S100B) se encuentran en concentraciones elevadas en los astrocitos y las células de Schwann<sup>13</sup>. La semivida de S100B en el suero es de 2 h<sup>14</sup>. Las concentraciones de S100B alcanzan un máximo a los 2-3 días después del ictus, y se correlacionan con el volumen del infarto y el pronóstico clínico<sup>11</sup>. A pesar de que la liberación potencial de S100B desde el tejido graso y el músculo esquelético ha arrojado dudas sobre la especificidad de sus niveles plasmáticos para detectar lesiones cerebrales mínimas intraoperatorias<sup>15</sup>, un reciente trabajo sugirió que la cirugía del cuello, como la EAC y la tiroidectomía, no aumenta las concentraciones séricas de S100B<sup>16</sup>.

La ENE, la isoforma homodimérica  $\gamma$  de la enzima glicolítica enolasa, se encuentra en el citoplasma de las neuronas<sup>17</sup>. Su semivida en el suero humano es de 24 h<sup>13</sup>. Las concentraciones séricas de ENE llegan al máximo de 7 a 48 h después de la lesión cerebral, y las concentraciones también se correlacionan con el volumen del infarto<sup>11</sup>.

Para investigar el riesgo de lesión cerebral mínima, diseñamos un estudio prospectivo centrado en la función neuropsicológica. Combinamos una batería de pruebas neuropsicológicas con un examen neurológico estandarizado, resonancia magnética nuclear (RMN), y determinación de marcadores plasmáticos. Las pruebas neuropsicológicas se realizaron en los 30 días anteriores a la cirugía y posteriormente en dos intervalos separados, dejando tiempo suficiente para la recuperación postoperatoria, a fin de evitar el sesgo causado por la fatiga tras la intervención. Las pruebas se centraron en una combinación de dominios cognitivos, con énfasis en las tareas consideradas sensibles para las lesiones frontales y subcorticales, dado que es más probable que los émbolos de las arterias carótidas afecten a las zonas cerebrales irrigadas por las arterias cerebrales anterior y media. Para excluir el sesgo producido por las alteraciones del estado anímico, aplicamos el Inventario de Depresión de Beck II. Además, se calculó un índice de cambio fiable (ICF) para evaluar si los cambios en el rendimiento neuropsicológico

individual se debían a algo más que al efecto de las evaluaciones repetidas. Este estudio se diseñó como prueba piloto con la intención de, en caso de identificar una tendencia significativa, diseñar un ensayo con un volumen suficiente para que resultase clínicamente significativo.

## MÉTODOS

### Individuos

Veinte pacientes consecutivos sometidos a una EAC programada participaron en este estudio y firmaron el consentimiento informado. Los criterios de inclusión fueron: edad de los pacientes entre 55 y 80 años, y estenosis carotídea asintomática  $\geq 70\%$ , sobre la base del exámen con eco-Doppler. Los pacientes con estenosis carotídea bilateral satisfacían los criterios, pero el tratamiento de la arteria contralateral debía realizarse 180 días antes o después de la intervención motivo del estudio. Los criterios de exclusión fueron: ictus en evolución o antecedentes de ictus, infarto cortical significativo visible en la tomografía computarizada (TC) o RMN de difusión ponderada (RMDP), presencia de fuentes cardíacas de émbolos, y antecedentes de otras enfermedades neurológicas, tumores endocrinos, o alcoholismo. Todos los pacientes fueron sometidos a una RMN cerebral en los 30 días anteriores a la cirugía y después de 2 meses. Se realizó un examen neurológico estandarizado, según la Escala de Ictus del National Institute of Health (NIH), así como una batería de pruebas neuropsicológicas en los 30 días anteriores a la intervención y, posteriormente, a intervalos estandarizados. El protocolo del estudio fue autorizado por el comité institucional de revisión, y todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

### Anestesia y cirugía

Todas las intervenciones se realizaron bajo anestesia general con monitorización anestésica estándar y determinación continua del encefalograma (EEG). La anestesia general endotraqueal se indujo con fentanilo, midazolam, y vecuronio y se mantuvo con isoflurano o sevoflurano. Se administró heparina no fraccionada (5.000 UI) por vía intravenosa a todos los pacientes antes del clampaje carotídeo. Solamente utilizamos *shunt* Sundt en caso de cambios en el EEG intraoperatorio. La EAC se realizó utilizando una técnica estándar abierta en la arteria carótida común (ACC) y la arteria carótida interna (ACI) con endarterectomía por eversión de la arteria carótida externa (ACE). La angioplastia con parche

se cerró utilizando un parche de pericardio bovino (Vascuguard®; Bio-Vascular, St. Paul, MN) y sutura monofilamento continua de Prolene 6-0<sup>18</sup>. En 2 pacientes se realizó una endarterectomía con eversión de la ACI. Todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico desde antes de la intervención y durante todo el postoperatorio, a no ser que estuvieran en tratamiento anticoagulante.

### Pruebas neurológicas

Se realizó un examen neurológico estandarizado antes de la cirugía y el segundo día del postoperatorio, antes del alta hospitalaria y después de 1 y 6 meses. La escala del ictus del National Institute of Health (NIHSS) es un instrumento de evaluación clínica de 11 ítems utilizado ampliamente en ensayos clínicos y, en la práctica, para evaluar la función neurológica y el grado de recuperación. La fiabilidad de la prueba<sup>19-21</sup> y su validez<sup>22,23</sup> están bien documentadas.

### Evaluación neuropsicológica

Los pacientes fueron sometidos a pruebas neurocognitivas 1-10 días antes de la intervención quirúrgica y 7-10 días y 6 meses después. Las evaluaciones *Mini-Mental State Examination*<sup>24</sup> y el *North American Adult Reading Test*<sup>25</sup> se realizaron para descartar alteraciones mayores de la función cerebral y la inteligencia. Posteriormente se realizó una batería de 11 pruebas (véase la tabla I). Éstas incluyeron una muestra de dominios cognitivos con énfasis en las tareas de velocidad de procesamiento y función ejecutiva, consideradas sensibles a la lesión en la zona frontal y subcortical. Las pruebas se realizaron en el ámbito ambulatorio y tardaron 1-1,5 h en completarse. La estandarización administrativa y los datos normativos de estas determinaciones neurocognitivas están bien establecidos<sup>26-31</sup>. Además, dado que el estado de ánimo puede afectar a la función cognitiva, se incluyó una detección sistemática de la depresión utilizando el Inventario de Depresión de Beck II<sup>32</sup>.

### Pruebas de laboratorio

Se obtuvieron muestras de sangre de una vena antecubital antes de la cirugía en la zona de espera y al cabo de 1, 4, 24, 48, y 96 h de liberar el clampaje de la arteria carótida. Las muestras se centrifugaron en 30 min, y el suero se congeló y se almacenó a -30 °C hasta su análisis.

La proteína S100B se determinó utilizando un kit comercializado (Sangtec®100 ELISA; DiaSorin, Bromma, Suecia). Las determinaciones se realizaron

en un sistema automatizado (Molecular Devices, Palo Alto, CA; lector de placa SpectraMAX 340). Para esta prueba se determinó un límite de detección de 0,14 mg/l. Dada la naturaleza preliminar de este estudio, no se estableció un valor de corte para esta prueba.

Para la determinación de los niveles plasmáticos de ENE se utilizó un ensayo inmunoquimioluminométrico tipo sándwich mediante un kit Hybritech (San Diego, CA). Las determinaciones se realizaron con el lector de tubos Magic Lite Analyzer II (CIBA-Corning, Medfield, MA). El límite de detección fue de 1,6 mg/l, y el valor de corte fue de 30 mg/l.

### Análisis estadístico

Los cambios en las concentraciones séricas de los marcadores bioquímicos y en las puntuaciones escaladas brutas, y ajustadas para la edad, de las pruebas neuropsicológicas se analizaron utilizando la prueba *t* para datos apareados. Para examinar la función cognitiva global en cada momento analizado, se calculó una medida mixta del rendimiento en las pruebas neuropsicológicas obteniendo la media de todas las puntuaciones escaladas ajustadas para la edad. La relación potencial entre edad y depresión (puntuaciones del Inventario de Depresión de Beck II) y marcadores bioquímicos se evaluó mediante los coeficientes de correlación de Pearson. Además, se calculó un índice de cambio fiable (ICF) para evaluar si los cambios entre la prueba y su repetición en las determinaciones neuropsicológicas individuales representaron cambios considerados significativos más allá de lo que sería el efecto de las evaluaciones repetidas<sup>33,34</sup>. Para obtener el ICF, calculamos en primer lugar los efectos prácticos de cada prueba neuropsicológica, que consistió en la puntuación de la repetición menos la puntuación inicial. Posteriormente, se calculó el coeficiente de fiabilidad prueba-reprueba (*r<sub>xy</sub>*) de cada examen neuropsicológico. Luego se calculó un intervalo de confianza del 90% (IC) basado en el error estándar de la diferencia.

$$EE_{dif} = [(DE_x^2 + DE_y^2)(1 - r_{xy})]^{1/2}$$

El IC del 90% se obtuvo multiplicando el  $EE_{dif}$  por el valor correspondiente de la distribución *z* ( $\pm 1,64$ ). Las puntuaciones más allá de este intervalo representan un cambio estadísticamente significativo. El ICF ajustado en la práctica se utilizó para determinar el número de pruebas que cambiaron de forma significativa en cada participante del estudio. En los participantes que demostraron un cambio fiable, la relación entre la puntuación de las pruebas

**Tabla I.** Batería de pruebas neuropsicológicas

Dominio cognitivo	Prueba	Variable de la prueba
Detección del estado mental	Mini-Examen del Estado Mental <sup>24</sup>	MMSE
Estimación del CI verbal premórbido	Test de Lectura para Adultos Norteamericanos <sup>25</sup>	NAART
Velocidad de procesado/atención/función ejecutiva	Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos III <sup>26</sup>	Intervalo de Dígitos
	Test del Trazo <sup>27</sup>	Dígitos y Símbolos Trazos A Trazos B
	Prueba de Stroop de Palabras y Colores <sup>27</sup>	Palabras de Stroop Colores de Stroop Palabras y Colores de Stroop
Memoria verbal	Prueba de Discriminación D-KEF <sup>28</sup>	D-KEF, discriminación
	Prueba de Aprendizaje Auditivo Verbal <sup>29</sup> (AVLT)	Retraso AVLT % retención de AVLT*
Lenguaje expresivo	Prueba de Asociación Oral Controlada de Palabras <sup>27</sup> (COWAT)	Fluidez Verbal
Velocidad de coordinación motora fina	Prueba de Fluidez de Categorías <sup>30</sup>	Fluidez de Categorías
	Grooved Pegboard Test <sup>31</sup>	Mano dominante (GPD) Mano no dominante (GPND)
Depresión	Inventario de Depresión de Beck-II <sup>32</sup>	BDI-2

CI: coeficiente de inteligencia; MMSE: Mini-Examen del Estado Mental.

\*Se refiere al recuerdo diferido AVLT/(recuerdo inmediato × 100).

neuropsicológicas y los marcadores bioquímicos se analizó con mayor profundidad.

## RESULTADOS

Veinte pacientes (13 hombres, 7 mujeres) participaron en este estudio. La media de edad fue de  $71,6 \pm 4,7$  años (intervalo 55,2-76,1), y la media del tiempo de educación fue de  $14,3 \pm 3,0$  años (intervalo 12-20). La función intelectual verbal preoperatoria estimada se muestra en la tabla II (intervalo desde un CI estimado medio bajo de 80 hasta un CI estimado superior de 121). Un único participante puntuó en el rango bajo, el 65% tuvo una puntuación media, y el 30% de la muestra presentó un CI estimado en la media alta o por encima de la media. En el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE), una prueba de detección del estado mental global, todos los pacientes estuvieron por encima del valor de corte de 23 sin declive en la función global postoperatoria (véase la tabla II).

Un paciente fue excluido del estudio al cancelarse la cirugía por presentar dolor torácico en la zona de espera preoperatoria. Dos pacientes no fueron sometidos a RMN postoperatoria y 3 pacientes no volvieron para el examen postoperatorio a los 6 meses.

La media del tiempo de intervención fue de 124,2 min (intervalo 95-193), y la media del tiempo de clampaje fue de 51,5 min (intervalo 39-76). Se

observaron cambios en el EEG en 4 pacientes tras el clampaje de la carótida. Estos cambios se resolvieron de forma espontánea en 2 casos y necesitaron la colocación de un *shunt* de Sundt en los otros 2 pacientes, con la posterior normalización del EEG.

La RMN postoperatoria reveló dos nuevas lesiones corticales de pequeño tamaño en un paciente; sin embargo, las pruebas neurológicas postoperatorias fueron normales en este individuo, y los parámetros de laboratorio permanecieron en los valores de referencia. No se produjeron sucesos neurológicos perioperatorios importantes. Los signos neurológicos nuevos en las pruebas postoperatorias incluyeron un caso de neuropatía homolateral del nervio hipogloso que provocó una disartria transitoria leve y un caso de parálisis facial homolateral transitoria. En un paciente sin síntomas clínicos, una prueba neurológica más exhaustiva reveló una debilidad leve de la extremidad inferior contralateral y una reducción leve del reflejo patelar de la misma extremidad, y la debilidad persistió como mínimo hasta el seguimiento realizado a los 6 meses. Estos síntomas de lesión neurológica periférica no estuvieron relacionados con alteraciones bioquímicas o neuropsicológicas ni con alteraciones en las imágenes obtenidas durante el seguimiento.

Las figuras 1 y 2 muestran la evolución en el tiempo de las concentraciones séricas de las proteínas S100B y ENE. La proteína S100B aumentó en 14

**Tabla II.** Estimación preoperatoria del intelecto verbal, estado mental global y depresión

Variable	Inicial			Prueba a los 7-10 días					Prueba a los 6 meses				
	M	DE	Intervalo	M	DE	Intervalo	t	p	M	DE	Intervalo	t	p
NAART	104,74	9,99	80-121	105,3	9,1	81-119	0,76	0,42	103,88	10,46	81-119	-0,66	0,52
MMSE	27,58	1,30	24-30	27,42	1,92	24-30	-0,42	0,68	27,81	1,38	25-30	0,75	0,47
BDI-2	8,70	6,02	0-20	6,4	6,1	0-23	2,2	0,05	5,10	4,59	0-13	3,38	0,00

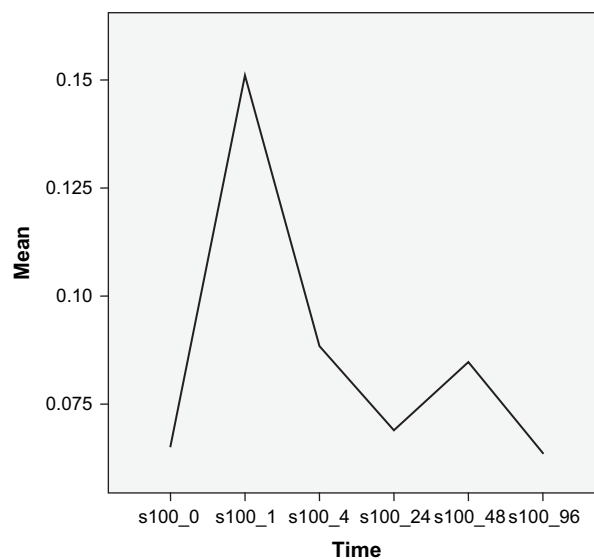
DE: desviación estándar; M: media; MMSE: Mini-Examen del Estado Mental. Las puntuaciones NAART son puntuaciones estándar corregidas para la edad (media  $100 \pm 15$ ), comparaciones entre los valores iniciales y las pruebas a los 7-10 días y entre los valores iniciales y las pruebas a los 6 meses mediante la prueba *t* de datos emparejados.

pacientes (70%). En comparación con los valores de referencia, el aumento medio de S100B fue significativo 1 h después de abrir el clampaje de la carótida ( $p = 0,015$ ) y volvió a los valores iniciales en 24 h. Un paciente (paciente 3) presentó un aumento sostenido de S100B por encima del IC del 99% a lo largo de todo el período de observación (fig. 1). La ENE aumentó en 18 pacientes (90%), pero ninguno de ellos presentó concentraciones por encima del valor de corte. El aumento medio de la ENE no fue estadísticamente significativo (fig. 2). La evolución temporal de S100B y de ENE no estuvieron correlacionadas.

No existió ninguna asociación significativa entre la edad de los participantes en las pruebas iniciales y los marcadores bioquímicos. Tampoco existió ninguna relación entre las puntuaciones de la depresión y los marcadores bioquímicos o el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas.

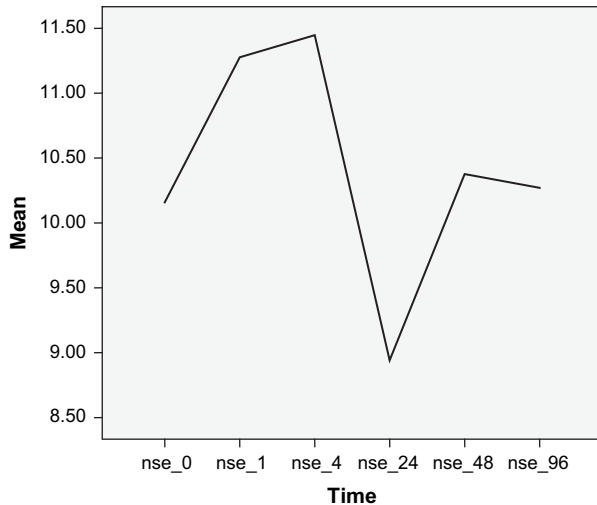
Las puntuaciones escaladas medias ajustadas para la edad en las pruebas neuropsicológicas iniciales y durante el seguimiento se presentan en la tabla III. Se observó una mejoría significativa en la atención/velocidad visomotora (rendimiento en la prueba de Dígitos y Símbolos: tiempo 2  $t = 4,19$ ,  $p = 0,001$ ; tiempo 3  $t = 2,82$ ,  $p = 0,01$ ), memoria verbal (recuerdo diferido: tiempo 2  $t = 2,73$ ,  $p = 0,014$ ; tiempo 3  $t = 3,87$ ,  $p < 0,001$ ; y porcentaje de retención en la Prueba de Aprendizaje Auditivo Verbal: tiempo 2  $t = 1,83$ ,  $p = 0,08$ ; tiempo 3  $t = 2,59$ ,  $p = 0,02$ ). La mejoría en el recuerdo diferido estuvo inversamente asociada con el aumento absoluto de S100B ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ) pero no con ENE ( $r = -0,01$ ,  $p = 0,98$ ). Por el contrario, se observó una disminución significativa en una prueba que evaluó la velocidad de procesamiento en el examen realizado durante el seguimiento a los 6 meses (lectura de palabras en la Prueba de Stroop de palabras y colores:  $t = -2,83$ ,  $p = 0,01$ ).

En conjunto, los participantes mostraron una mejoría cognitiva significativa durante el seguimiento inicial, 7-10 días después de la cirugía ( $t = 2,79$ ,  $p = 0,012$ ), manteniéndose esta mejoría en la evaluación realizada durante el seguimiento a



**Fig. 1.** Media de las concentraciones iniciales de S100B y al cabo de 1, 4, 24, 28, y 96 h de la intervención. Mean = Media.

los 6 meses ( $t = 2,54$ ,  $p = 0,02$ ). Tres participantes, no obstante, demostraron una disminución en la prueba del seguimiento inicial, y 3 pacientes diferentes presentaron un deterioro de la puntuación escalada global en la prueba realizada durante el seguimiento a los 6 meses. Para determinar si estas disminuciones fueron estadísticamente significativas, se calcularon índices de cambio fiables para cada prueba neuropsicológica. Dado el número de pruebas incluidas en esta batería, cabe esperar que solamente dos pruebas por participante sobrepasaran el IC del 90% por simple azar. Los resultados de los análisis de cambio fiables indicaron que, durante el examen a los 6 meses de seguimiento, uno de los 3 participantes (paciente 3) que demostró un declive cognitivo presentó resultados por debajo del valor de corte en 5 pruebas neuropsicológicas, lo que indica un cambio estadísticamente significativo y demuestra el mayor declive en el rendimiento de las pruebas neuropsicológicas. Este paciente fue el



**Fig. 2.** Media de las concentraciones iniciales de ENE y al cabo de 1, 4, 24, 28, y 96 h de la intervención. nse: enolasa neuroespecífica.

único que presentó un aumento sostenido de la proteína S100B por encima del IC del 99% en todo el período de observación, y el aumento de la ENE se situó por encima del IC del 99% en 3 momentos puntuales diferentes. Sin embargo, ni la RMN realizada 2 meses después de la cirugía ni una RMN adicional realizada 7 meses después de la intervención revelaron una correlación morfológica.

Se obtuvo una autodescripción del estado de ánimo utilizando el Inventario de Depresión de Beck II<sup>32</sup> (véase la tabla II). Las puntuaciones postoperatorias globales revelaron mejoría en comparación con las evaluaciones iniciales. Cuando se examinaron las puntuaciones de cada paciente, 3 de ellos presentaron signos y síntomas de depresión por encima del valor de corte inicial de 13, 1 paciente presentó una puntuación por encima del valor de corte en el seguimiento a los 7-10 días (puntuación del Inventario de Depresión de Beck II de 23), pero ningún paciente presentó puntuaciones por encima de 13 en la evaluación realizada a los 6 meses.

## DISCUSIÓN

Observamos un aumento inicial significativo en las concentraciones séricas de S100B. Este aumento no se correlacionó con el tiempo de clampaje carotídeo, los cambios en el EEG, o las concentraciones de ENE. Las concentraciones de S100B tampoco lograron predecir los resultados neurológicos adversos o el declive cognitivo en el rendimiento del grupo, pero esta muestra mostró una mejoría cognitiva global como función de la endarterectomía. Ya han sido utilizados S100B o ENE en investigaciones

previas como marcadores de laboratorio en pacientes con lesiones cerebrales graves<sup>11-13</sup>. Aunque en otros estudios se ha demostrado que los aumentos sostenidos de las concentraciones séricas de S100B se correlacionan con lesiones cerebrales isquémicas menores durante la EAC<sup>16,35,36</sup>, también es posible que se produzcan aumentos breves e iniciales debido a una desestructuración temporal de la barrera hematoencefálica, tras una leve hipoperfusión durante el clampaje de la carótida, que no necesariamente indica lesión cerebral<sup>37,38</sup>. Los resultados limitados con respecto a la correlación entre S100 y ENE en nuestra serie pueden reflejar el hecho de que pocos pacientes tuvieron sucesos cerebrovasculares tras la EAC y, por tanto, pueden ser reflejo de una muestra restringida.

Los cambios en la RMN de un paciente en el que no se produjeron aumentos correspondientes en S100 y ENE en el momento de la cirugía pueden deberse a un intervalo de tiempo insuficiente. Dado que la primera RMN se realizó 30 días antes de la intervención, estos infartos pudieron producirse en el intervalo de tiempo preoperatorio. Esto permitiría la remisión de los potenciales déficits neurológicos, y los parámetros de laboratorio elevados habrían vuelto a la normalidad antes de obtener la primera muestra de sangre para el análisis preoperatorio.

Un paciente presentó una disminución del reflejo patelar derecho después de la intervención. La disminución de los reflejos es un signo de lesión neurológica periférica. En ocasiones se puede producir una lesión de los nervios periféricos durante la intervención, dependiendo de la posición. Como era de esperar, no se pudo comprobar una correspondiente lesión cerebral en la RMDP o un aumento de los parámetros de laboratorio.

Nuestros resultados neurocognitivos revelaron un aumento significativo en la media de las puntuaciones del rendimiento cognitivo con un énfasis en la memoria y la atención en ambos exámenes postoperatorios. Individualmente, todos los pacientes, excepto uno, mostraron un rendimiento cognitivo estable o una leve mejoría cognitiva, incluso cuando se tuvieron en cuenta los efectos prácticos de la evaluación repetida a través de los ICF. Un paciente mostró indicios de declive cognitivo estadísticamente significativo y su rendimiento fue peor en 5 pruebas neuropsicológicas que evaluaron la atención y la memoria. Este participante también presentó un aumento destacado de las concentraciones séricas de S100B y ENE, y la diferencia fue constante para la proteína S100B. A pesar de que este paciente manifestó signos y síntomas de depresión en la evaluación inicial y durante el seguimiento a los 7-10 días, su estado de ánimo mejoró y puntuó

**Tabla III.** Rendimiento neurocognitivo inicial y durante el seguimiento a los 7-10 días y 6 meses después de la intervención

Variable	Inicial		Prueba a los 7-10 días				Prueba a los 6 meses			
	M	DE	M	DE	t	p	M	DE	t	p
Intervalo de Dígitos	10,63	2,53	10,5	2,39	-0,1	0,93	10,50	2,76	-0,18	0,86
<b>Dígitos y Símbolos</b>	<b>10,27</b>	<b>3,22</b>	<b>10,2</b>	<b>2,98</b>	<b>4,19</b>	<b>0</b>	<b>11,20</b>	<b>3,73</b>	<b>2,82</b>	<b>0,01</b>
Trazos A	9,38	2,50	9,26	2,35	1,89	0,08	9,44	2,94	0,11	0,92
Trazos B	9,67	3,70	9,58	3,5	1,3	0,21	10,31	4,06	0,74	0,47
<b>Palabras de Stroop</b>	<b>9,94</b>	<b>3,15</b>	9,9	3,14	-1,14	0,27	<b>9,31</b>	<b>2,98</b>	<b>-2,83</b>	<b>0,01</b>
Colores de Stroop	9,88	3,52	9,58	3,4	0,77	0,45	10,00	3,18	0,38	0,71
Palabras y colores de Stroop	9,63	3,22	9,42	3,02	0,79	0,44	9,75	3,64	0,31	0,76
DKEF, discriminación	10,67	2,77	10,7	2,67	1,9	0,07	10,87	3,07	0,44	0,67
<b>Retraso AVLT</b>	<b>8,67</b>	<b>2,12</b>	<b>8,47</b>	<b>2,14</b>	<b>2,73</b>	<b>0,01</b>	<b>10,44</b>	<b>3,01</b>	<b>3,87</b>	<b>0,00</b>
<b>% retención AVLT</b>	<b>8,75</b>	<b>2,20</b>	<b>8,68</b>	<b>2,19</b>	<b>1,83</b>	<b>0,08</b>	<b>10,63</b>	<b>3,07</b>	<b>2,59</b>	<b>0,02</b>
Fluidez verbal	9,38	3,03	9,11	2,88	0,92	0,37	10,00	3,01	1,32	0,21
Fluidez de categorías	9,56	2,31	9,42	2,24	-0,48	0,64	9,94	3,07	0,71	0,49
GPD	7,39	2,48	7,62	2,38	0,54	0,6	7,45	2,50	0,18	0,86
GPND	8,16	3,27	8,09	3,03	0,37	0,72	8,74	3,30	1,53	0,15
<b>Media SS global</b>	<b>9,48</b>	<b>1,99</b>	<b>9,38</b>	<b>1,83</b>	<b>2,79</b>	<b>0,01</b>	<b>9,93</b>	<b>2,18</b>	<b>2,54</b>	<b>0,02</b>

AVLT: Prueba de Aprendizaje Auditivo Verbal; DE: desviación estándar; GPD: mano dominante; GPND: mano no dominante; M: media. Las puntuaciones reflejan las puntuaciones corregidas para la edad (media  $10 \pm 3$ ). Comparaciones entre los valores iniciales y las pruebas a los 7-10 días y entre los valores iniciales y las pruebas a los 6 meses mediante la prueba *t* de datos emparejados.

por debajo del valor de corte en el Inventario de Depresión de Beck II en el seguimiento a los 6 meses. Así pues, el estado de ánimo no es responsable del deterioro cognitivo continuado a los 6 meses de la cirugía. Rasmussen et al<sup>8</sup> describieron un deterioro tardío de la función cognitiva similar 3 meses después de la EAC y especularon que podría estar relacionado con la reestenosis del vaso endarterectomizado. En nuestro paciente, no pudimos verificar este proceso, aunque los resultados indican un posible papel de la proteína S100B en la predicción del declive cognitivo tras la EAC. La ausencia de declive cognitivo puede suponer un problema con la potencia, pero también puede reflejar un sesgo inesperado de la muestra, si bien los participantes eran bastante cultos, con estimaciones premórbidas de la función intelectual verbal que oscilaron entre la media y por encima de la media, y solamente un paciente presentó un CI premórbido estimado en el rango inferior de la media.

Estudios anteriores sobre el efecto de la EAC en la función cognitiva han arrojado resultados contradictorios. Se ha descrito una mejoría postoperatoria tras la EAC en pacientes sintomáticos<sup>9,39</sup>. Los autores asociaron la depresión preoperatoria de la función cognitiva y la posterior mejoría tras la EAC a embolias recurrentes o al agotamiento de la reserva cerebrovascular. Sin embargo, estas mejorías pudieron atribuirse al curso natural de la recuperación de la función cerebral tras una crisis isquémica o ictus transitorio. Además, debe tenerse en cuenta el efecto de la respuesta aprendida

(efectos prácticos de la repetición de la prueba cognitiva), y una comparación con un grupo control cuidadosamente seleccionado no logró detectar una mejoría en los pacientes sintomáticos<sup>40</sup>. Por el contrario, Heyer et al<sup>6</sup> mostraron un deterioro de la función cognitiva que persistió durante varias semanas tras la EAC así como una correlación entre la proteína S100B y la disfunción cognitiva subclínica evaluada 24 h después de la intervención<sup>7</sup>. Este breve intervalo entre la cirugía y la prueba cognitiva no permite diferenciar los cambios causados por las lesiones isquémicas en oposición a la fatiga postoperatoria reversible y los efectos de la anestesia. Para evitar este sesgo, dejamos un intervalo de 7-10 días de rehabilitación antes de realizar la primera evaluación neurocognitiva postoperatoria.

## CONCLUSIÓN

Las pruebas neuropsicológicas pueden revelar cambios neurocognitivos sutiles en ausencia de hallazgos estructurales en la RMN tras una EAC. El ICF es una herramienta útil para identificar cambios neurocognitivos reales en oposición a los efectos del aprendizaje. La media de las puntuaciones neuropsicológicas globales mejoraron tras la EAC, pero al considerar la posibilidad de la respuesta aprendida, no observamos una mejoría individual destacada. Si bien las concentraciones séricas de S100B aumentaron de forma significativa poco

después de liberar el clampaje carotídeo y se normalizaron en 24 h, el aumento de la ENE no fue significativo. Las determinaciones combinadas de S100B y ENE pueden mejorar la sensibilidad de la detección de lesiones cerebrales menores tras una EAC.

Para evaluar de forma precisa la relación entre S100B, ENE, y los cambios en la función neuropsicológica tras una EAC, son necesarios estudios prospectivos sobre muestras de mayor tamaño.

---

*La Mayo Foundation otorgó una beca J. F. A Vascular Surgery Research Grant de la J. William Von Liebig Foundation que financió el trabajo de M. B., J. K., B. H., y B. N. en la Clínica Mayo, Jacksonville.*

#### BIBLIOGRAFÍA

- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Neurol Sci* 1995;129:76-77.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-1243.
- 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;325:445-453.
- Bossema ER, Brand N, Moll FL, Ackerstaff RG, van Doornen LJ. Does carotid endarterectomy improve cognitive functioning? *J Vasc Surg* 2005;41:775-781.
- Heyer EJ, Sharma R, Rampersad A, et al. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. *Arch Neurol* 2002;59:217-222.
- Connolly ES, Jr, Winfree CJ, Rampersad A, et al. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;49:1076-1082.
- Rasmussen LS, Christiansen M, Johnsen J, et al. Subtle brain damage cannot be detected by measuring neuron-specific enolase and S-100beta protein after carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:166-170.
- Fearn SJ, Hutchinson S, Riding G, et al. Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:529-536.
- Lunn S, Crawley F, Harrison MJ, et al. Impact of carotid endarterectomy upon cognitive functioning. A systematic review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:74-81.
- Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:1956-1960.
- Herrmann M, Curio N, Jost S, et al. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:95-100.
- Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998;29:2363-2366.
- Usui A, Kato K, Abe T, et al. S-100a protein in blood and urine during open-heart surgery. *Clin Chem* 1989;35:1942-1944.
- Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, et al. Increase in serum S100A1-B and S100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1512-1517.
- Mussack T, Hauser C, Klauss V, et al. Serum S-100B protein levels during and after successful carotid artery stenting or carotid endarterectomy. *J Endovasc Ther* 2006;13:39-46.
- Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci* 1987;10:269-295.
- Neuhauser B, Oldenburg WA. Polyester vs. bovine pericardial patching during carotid endarterectomy: early neurologic events and incidence of restenosis. *Cardiovasc Surg* 2003;11:465-470.
- Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol* 1989;46:660-662.
- Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.
- Albanese MA, Clarke WR, Adams HP, Jr, et al. Ensuring reliability of outcome measures in multicenter clinical trials of treatments for acute ischemic stroke. The program developed for the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Stroke* 1994;25:1746-1751.
- Woolson RF, Bulau P, Fuger J, Horn H. Validating rehabilitation after stroke. *Nervenarzt* 1994;65:836-840.
- Wityk RJ, Pessin MS, Kaplan RF, Caplan LR. Serial assessment of acute stroke using the NIH Stroke Scale. *Stroke* 1994;25:362-365.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinicians. *J Psychiatry Res* 1975;12:189-198.
- Grober E, Sliwinski M. Development and validation of a model of estimating premorbid verbal intelligence in the elderly. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13:933-949.
- Psychological Corporation. Wechsler Adult Intelligence Scale—III. San Antonio, TX: Harcourt Brace, 1997.
- Ivnik RJ, Malec JF, Smith GE, Tangalos EG, Petersen RC. Neuropsychological test's norms above age 55: COWAT, BNT, MAE Token, WRAT-R reading, AMNART, Stroop, TMT and JLO. *Clin Neuropsychol* 1996;10:262-278.
- Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan D-KEFS executive function system. The Psychological Corporation. San Antonio, TX: Harcourt Brace, 2001.
- Ivnik RJ, Malec JF, Smith GE, et al. Mayo's Older Americans Normative Studies: updated AVLT norms for ages 56 to 97. *Clin Neuropsychol* 1992;6:83-104.
- Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, et al. Mayo's Older Americans Normative Studies: category fluency norms. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:1-7.
- Heaton RK, Grant I, Matthews CG. Comprehensive Norms for an Expanded Halstead-Reitan Battery: Demographic Corrections, Research Findings and Applications. Odessa FL: Psychological Assessment Resources, 1991.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck Depression Inventory II. The Psychological Corporation. San Antonio, TX: Harcourt Brace, 1996.
- Chelune G, Naugle RI, Luders H, et al. Individual change after epilepsy surgery: practice effects and base-rate information. *Neuropsychology* 1993;7:41-52.



34. Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:12-19.
35. Mussack T, Biberthaler P, Geisenberger T, et al. Assessment of early brain damage in carotid endarterectomy: evaluation of S-100B serum levels and somatosensory evoked potentials in a pilot study. *World J Surg* 2002;26:1251-1255.
36. Di Legge S, Di Piero V, Di Stani F, et al. Carotid endarterectomy and gliofibrillar S100b protein release. *Neurol Sci* 2003;24:351-356.
37. Sahlein DH, Heyer EJ, Rampersad A, et al. Failure of intraoperative jugular bulb S-100B and neuron-specific enolase sampling to predict cognitive injury after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2003;53:1243-1249.
38. Kapural M, Krizanac-Bengez LJ, Barnett G, et al. Serum S-100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption. *Brain Res* 2002;940:102-104.
39. Hemmingsen R, Mejsholm B, Vorstrup S, Lester J, Engell HC, Boysen G. Carotid surgery, cognitive function, and cerebral blood flow in patients with transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 1986;20:13-19.
40. Casey JE, Ferguson GG, Kimura D, Hachinski VC. Neuropsychological improvement versus practice effect following unilateral carotid endarterectomy in patients without stroke. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11:461-470.