



Programa de Doctorado 3139 Medicina

Línea de Investigación Patología del Aparato Circulatorio

Facultat de Medicina i Odontologia

Análisis de Eficacia y Repercusión
Hemodinámica de los Dispositivos de
Protección Embólica de Red para
Intervenciones Endovasculares en un Modelo
Hemodinámico *In Vitro*

TESIS DOCTORAL

Doctorando: D. Manuel Ignacio Sánchez Nevárez

Director: Dr. D. Manuel Miralles Hernández

Valencia, noviembre de 2020

Don **Manuel Miralles Hernandez**, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia y Jefe del Servicio de Angiología y Cirugía Vasculardel Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia).

CERTIFICA

Que el trabajo titulado “Análisis de Eficacia y Repercusión Hemodinámica de los Dispositivos de Protección Embólica de Red para Intervenciones Endovasculares en un Modelo Hemodinámico *In Vitro*”, ha sido realizado bajo mi dirección por el Licenciado en Medicina y Cirugía **Don Manuel Ignacio Sánchez Nevárez**, y que se considera apto para su lectura y defensa publica ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, se extiende la presente certificación en Valencia, 16 de noviembre de 2020.



Fdo: Dr. D Manuel Miralles Hernández

Agradecimientos

A mi director, el Dr. Manuel Miralles Hernández, sin su iniciativa y dirección no habría llegado hasta aquí.

Al Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitari i Politècnic La Fe (IIS) y, a la Unidad Acreditada de Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular del IIS, por su colaboración logística; en especial a la Dra. Emma Plana Andani.

A la Dra. Pilar Marín Muela por su contribución para la obtención de micro imágenes digitales.

A mi amigo y cuñado, el Dr. Juan Serra Lluch por su brillante aportación, fusionando su conocimiento arquitectónico y artístico con el diseño de los dispositivos estudiados.

A mis hijos, Javier, Carlos y María mi mayor tesoro, y a mi amada esposa, María, por su presencia, consejos y constante compromiso.

A mi madre, Grace Nevárez Rojas, por demostrarme que no hay distancia, edad ni cambio horario que puedan debilitar su sabiduría y cariño incansable.

Por último, a mi padre, Teodoro Sánchez Sánchez, mi primer referente personal, profesional y científico, el principal motor que impulsó este viaje, te dedico este logro como una extensión más de tu obra.

Lista de símbolos, abreviaturas y siglas

ACC	Arteria carótida común
ACE	Arteria carótida externa
ACI	Arteria carótida interna
ACM	Arteria cerebral media
AIT	Accidente isquémico transitorio
ANSI*	American National Standards Institute
ASC	Angioplastia con o sin stent carotídeo
ASCII*	American Standard Code for Information Interchange
CAPTURE	Carotid Artery Implant for Trapping Upstream Emboli for Preventing Stroke in Atrial Fibrillation Patients
CAVATAS	Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study
CE	Circuito de estudio
CEC	Circulación extracorpórea
CGS	Sistema de medida centímetro-gramo-segundo
CI	Circuito inicial
cP	Centi Poise
CP	Contador de partículas
CPr	Circuito preparatorio
CREST*	Stenting versus Carotid Endarterectomy for Carotid Disease
DE	Desviación estándar
DPE	Dispositivos de protección embólica
DPE-D	Dispositivos de protección embólica distal
DPE-P	Dispositivos de protección embólica proximal
DPEr	Dispositivo de protección embólica de red
DPEr-m	Dispositivos de protección embólica de red tipo membrana
DTC	Doppler trans craneal
DWI*	Diffusion weighted image (imagen potenciada por difusión)
EAC	Endarterectomía carotídea
Ec	Eficacia de captura
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECST*	European Carotid Symptomatic Trial
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Et	Eficacia total
EVA-3S*	Symptomatic Severe Carotid Stenosis
F	Flujo o caudal en fórmulas
FCD	Filtro de control distal
FCD-1	Filtro de control distal del segmento de estudio T1
FCD-2	Filtro de control distal del segmento de estudio T2
Fr	French
GC	Gasto cardiaco
GLP*	Good Laboratory Practices
GMP*	Good Manufacturing Practices
HBPM	Heparina de bajo peso molecular

HITS*	High intensity transitory signals
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
ISO*	International Organization for Standardization
IVUS*	Intravascular ultrasound
L	Litro
MES*	Microembolic signals
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercurio
NASCET*	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NCSL*	National Conference of Standards Laboratories
NIST*	National Institute of Standards and Technology
NR	Número de Reynolds
°C	Grados centígrados
OR	Odds ratio
P	Poise cuando se refiere a viscosidad dinámica
P	Presión del circuito
Pa	Pascal
PAES	Parodi Antiembolism System
PAM	presión arterial media
PD	Presión diastólica
PM	Presión media
PMA	Presión media proximal
PMB	Presión media distal
ppt	Partículas por trillón
PROFI*	Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting
PS	Presión sistólica
PTFE	Politetrafluoroetileno
PTFEe	Politetrafluoroetileno expandido
PVA	Polivinil alcohol
PVC	Presión venosa central
Q	Cuartil en las tablas descriptivas
R	Radio
RAVLT*	Rey Auditory Verbal Learning Test
Rf	Razón de flujo
Rh	Resistencia hidrodinámica
RLM	Regresión lineal múltiple
RM-DWI	Resonancia magnética con imagen potenciada en difusión
RPM	Revoluciones por minuto
RR	riesgo relativo
S	Segundo
SAPPHIRE*	Stenting and Angioplasty with Protection in Patients al High Risk of Endarterectomy trial

SI	Sistema Internacional de Unidades
SPACE*	Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
SSF	Suero salino fisiológico
RVS	Resistencia vascular sistémica
T	Teslas
T1	Segmento del circuito de estudio para la captación de partículas durante con DPEr desplegado
T2	Segmento del circuito de estudio para la captación de partículas durante la retirada del DPEr
TTD	Todos los tamaños detectados por el CP
URP	Unidad de resistencia periférica
USB*	Universal serial bus
ΔP	Gradiente de presión
η	Viscosidad dinámica
\bar{u}	Volumen
μL	Microlitros
μm	Micrómetros
”	Pulgadas

* Las abreviaturas con asterisco conservan las siglas de la terminología anglosajona.

Resumen

Introducción: El tratamiento endovascular de obstrucciones arteriales presenta un continuo desarrollo, ofreciendo excelentes resultados con una morbilidad reducida frente a la cirugía convencional. Sin embargo, la emisión inadvertida de micropartículas puede generar daños graves en los tejidos y órganos diana. En este sentido existe poca información acerca de los dispositivos de protección embólica de red (DPER). El objetivo principal de este estudio consistió en analizar las diferencias entre DPER de uso comercial en cuanto a su eficacia, además de las repercusiones hemodinámicas antes y después de la inyección de partículas en un símil *in vitro* diseñado para esta finalidad.

Materiales y Métodos: Estudio experimental de mediciones repetidas (10 por cada DPER) en un modelo hemodinámico *in vitro* con variables controladas, utilizando partículas de 140 μm de diámetro. Se evaluaron 4 DPER. Se utilizó un contador de partículas láser (CP) para conocer las partículas inyectadas, y valorar las pérdidas en cada fase del experimento. Se estudió además su estructura y diseño mediante análisis de imagen de alta definición. Los datos se expresaron mediante media (desviación estándar) y mediana (1º, 3º cuartil), porcentajes y ratios. Para la comparación entre dispositivos se utilizó la regresión lineal múltiple y la prueba de contraste Tukey.

Resultados: Con el DPER sin partículas el que tuvo la mayor disminución de flujo fue el DPER1 (DPER1: 28,77% [2,37], DPER2: 3,51% [0,00], DPER3: 12,46% [1,93] y DPER4: 21,75% [1,48]; $p < 0,001$), al igual que el mayor gradiente de presión (ΔP) (DPER1: 25,3 mmHg [1,89], DPER2: 4 mmHg [0,0], DPER3: 12,3 mmHg [1,49] y DPER4: 15,35 mmHg [1,69]; $p < 0,001$), y la mayor resistencia (DPER1: 5,42 URP [0,4], DPER2: 0,86 URP [0], DPER3: 2,63 URP [0,32] y DPER4: 4,5 URP [0,36]; $p < 0,001$). **Después de la inyección de partículas** el DPER con mayor caída de flujo fue el DPER4 (DPER1: 49,11% [4,63], DPER2: 2,14% [0,71], DPER3: 30,71% [3,01] y DPER4: 80,89% [4,04]; $p < 0,001$), con mayor ΔP (DPER1: 38,3 mmHg [2,26], DPER2: 4,4 mmHg [0,84], DPER3: 28 mmHg [2,11] y DPER4: 50,9 mmHg [1,52]; $p < 0,001$), y mayor resistencia (DPER1: 8,33 URP [0,49], DPER2: 0,96 URP [0,18], DPER3: 6,09 URP [0,46] y DPER4: 11,07 [0,33]; $p < 0,001$). El DPER que demostró mayor **eficacia de captura** (porcentaje de partículas retenidas con el

dispositivo desplegado), fue el DPER4 (DPER1: 63,69% [5,18%], DPER2: 33,24% [4,43%], DPER3: 78,67% [6,50%] y DPER4: 97,84% [1,31%]; $p < 0,001$); los dispositivos con menor fracción de pérdida de partículas fueron el DPER3 y DPER4 (DPER1: 0,45 [0,13], DPER2: 0,58 [0,19], DPER3: 0,21 [0,11] y DPER4: 0,21 [0,07]; $p < 0,005$). La **eficacia total** (porcentaje de partículas retenidas al final del experimento) fue superior para el DPER4, aunque menor a su eficacia de captura (DPER1: 35,27% [9,65%], DPER2: 14,17% [6,41%], DPER3: 62,75% [13,82%] y DPER4: 77,28% [6,71%]; $p \leq 0,01$). En el análisis morfométrico se observaron importantes diferencias estructurales en el número de poros, superficie, porosidad y volumen que podría justificar al menos en parte los resultados observados.

Conclusiones: Se demostraron diferencias entre los modelos en cuanto a su comportamiento hemodinámico. Estos cambios se modifican significativamente tras la inyección de partículas debido a la saturación del filtro, observando diferencias entre los modelos. El estudio de eficacia demuestra que existen diferencias en la fase de captura, retirada del filtro y su eficacia final. Es necesario introducir mejoras en estos dispositivos, así como incluir en su ficha técnica características consensuadas como la resistencia, porosidad y razón beta para facilitar la toma de decisiones de uso para cada caso.

Palabras clave: Filtros endovasculares, micropartículas, modelo *in vitro*, estenosis carotídea, circuito de flujo, eficacia, resistencia vascular.

Efficacy and Hemodynamic Impact Analysis of Net Type Embolic Protection Devices for Endovascular Interventions in an *In Vitro* Hemodynamic Model

Summary

Background: Endovascular treatment of arterial obstructions has a continuous development, offering excellent results with reduced morbidity compared to conventional surgery. However, inadvertent release of microparticles can cause serious damage to target tissues and organs. In this sense, there is little information about net type embolic protection devices (DPER). The main objective of this study was to analyse the differences between commercial use DPER in terms of their efficacy, in addition to the hemodynamic repercussions before and after the injection of particles in an *in vitro* simile designed for this purpose.

Materials and Methods: Experimental study of repeated measurements (10 for each DPER) in an *in vitro* hemodynamic model with controlled variables using particles of 140 μm in diameter. Four DPER were evaluated. A laser particle counter (CP) was used to know the injected particles, and to assess the losses in each phase of the experiment. Its structure and design were also studied using high definition image analysis. Data were expressed by means (standard deviation, SD) and median (1st, 3rd quartile), percentages and ratios. Multiple linear regression and the Tukey contrast test were used for the comparison between devices.

Results: With **empty DPER**, the one that had the greatest decrease in flow was DPER1 (DPER1: 28.77% [2.37], DPER2: 3.51% [0.00], DPER3: 12.46% [1.93] and DPER4: 21.75% [1.48]; $p < 0.001$), as well as the largest pressure gradient (ΔP) (DPER1: 25.3 mmHg [1.89], DPER2: 4 mmHg [0 .0], DPER3: 12.3 mmHg [1.49] and DPER4: 15.35 mmHg [1.69]; $p < 0.001$), and the highest resistance (DPER1: 5.42 URP [0.4], DPER2: 0, 86 URP [0], DPER3: 2.63 URP [0.32] and DPER4: 4.5 URP [0.36]; $p < 0.001$). **After the injection of particles**, the DPER with the highest flow drop was DPER4 (DPER1: 49.11% [4.63%], DPER2: 2.14% [0.71%], DPER3: 30.71% [3.01%] and DPER4: 80.89% [4.04%]; $p < 0.001$), with higher ΔP

(DPEr1: 38.3 mmHg [2.26], DPEr2: 4.4 mmHg [0.84], DPEr3: 28 mmHg [2.11] and DPEr4: 50.9 mmHg [1.52]; $p < 0.001$), and higher resistance (DPEr1: 8.33 URP [0.49], DPEr2: 0.96 URP [0.18], DPEr3: 6.09 URP [0, 46] and DPEr4: 11.07 [0.33]; $p < 0.001$). The DPEr that demonstrated the highest **capture efficiency** (percentage of particles retained with the device deployed) was DPEr4 (DPEr1: 63.69% [5.18], DPEr2: 33.24% [4.43], DPEr3: 78.67% [6.50] and DPEr4: 97.84% [1.31]; $p < 0.001$); the devices with the lowest fraction of particle loss were DPEr3 and DPEr4 (DPEr1: 0.45 [0.13], DPEr2: 0.58 [0.19], DPEr3: 0.21 [0.11] and DPEr4: 0.21 [0.07]; $p < 0.005$). The **total efficiency** (percentage of particles retained at the end of the experiment) was higher for DPEr4, although lower than its capture efficiency (DPEr1: 35.27% [9.65%], DPEr2: 14.17% [6.41%], DPEr3: 62.75% [13.82%] and DPEr4: 77.28% [6.71%]; $p \leq 0.01$). In the morphometric analysis, important structural differences were observed in the number of pores, surface area, porosity and volume, which could at least partially justify the results observed.

Conclusions: Differences between the models were demonstrated in terms of their hemodynamic behaviour. These changes are significantly modified after particle injection due to filter saturation, observing differences between the models. The efficacy study shows that there are differences in the efficiency of capture, withdrawal and final efficacy. It is therefore necessary to introduce improvements in these devices, as well as to include in their technical sheet agreed characteristics such as resistance, porosity and beta ratio to facilitate decision-making for use in each case.

Keywords: Endovascular filters, microparticles, *in vitro* model, carotid stenosis, flow circuit, efficacy, vascular resistance.

Índice

Capítulo 1. Introducción	1
1.1. Antecedentes y estado actual del tema.....	2
1.1.1. Evolución del tratamiento de la placa carotídea	2
1.1.2. Dispositivos para protección del ateroembolismo cerebral durante los procedimientos endovasculares carotídeos.....	9
1.1.3. Estado actual de los dispositivos de protección embólica.....	13
1.1.4. Datos experimentales.....	16
1.2. Microembolismo durante el tratamiento endovascular de la estenosis carotídea interna.....	18
1.2.1. Demostración de ateroembolismo carotídeo durante la intervención mediante doppler transcraneal (DTC).....	18
1.2.2. Demostración de ateroembolismo carotídeo por resonancia magnética con imagen potenciada en difusión (RM-DWI)	20
1.2.3. Características de las partículas y daño cerebral.....	22
1.3. Parámetros de filtrado	26
1.4. Conceptos básicos sobre dinámica de fluidos: presión, flujo y resistencia	30
1.4.1. Resistencia hidrodinámica.....	30
1.4.2. Flujo laminar y flujo turbulento.....	32
1.4.3. Viscosidad dinámica	34
Capítulo 2. Hipótesis y Objetivos	39
2.1. Hipótesis.....	39
2.1.1. Hipótesis conceptual	39
2.1.2. Hipótesis operativa	39
2.2. Objetivos.....	40
2.2.1. Objetivos principales.....	40
2.2.2. Objetivos secundarios:.....	40
Capítulo 3. Materiales y Métodos.....	43
3.1. Diseño	43
3.2. Tamaño muestral	43
3.3. Modelo In Vitro	44
3.3.1. Modos operativos del circuito	50
3.3.2. Estabilización del sistema y relación flujo-presión	52

3.3.3. Validación de la estabilidad del circuito	56
3.4. Dispositivos de protección embólica de red (DPEr):	60
3.4.1. DPEr1	61
3.4.2. DPEr2	62
3.4.3. DPEr3	64
3.4.4. DPEr4	65
3.5. Definición de variables.....	66
3.5.1. Variables de flujo	66
3.5.2. Variables de presión	67
3.5.3. Variables de resistencia	70
3.5.4. Variables de eficacia	71
3.6. Medición de Partículas	74
3.6.1. Canales de medición	78
3.6.2. Selección de partículas, trazabilidad y carga de inyección.....	80
3.6.3. Carga de partículas.....	88
3.7. Realización del experimento	89
3.7.1. Secuencia del experimento	89
3.7.2. Procedimiento.....	93
3.7.3. Detección de partículas perdidas	97
3.8. Medición y cálculo de flujos	102
3.9. Medición y cálculo de presiones.....	103
3.10. Medición y cálculo de la resistencia al flujo	104
3.11. Medición y cálculo de eficacia.....	107
3.11.1. Fórmulas para el análisis numérico de partículas	107
3.11.2. Fórmulas para evaluar los sistemas de recuperación del DPEr	109
3.11.3. Fórmulas para el cálculo de eficacia del DPEr	111
3.12. Organigrama del experimento	113
3.13. Imagen de alta definición.	114
3.14. Análisis estadístico.....	116
Capítulo 4. Resultados	121
4.1. Análisis de la carga de partículas.....	121
4.2. Análisis de flujos.....	125
4.2.1. Circuito preparatorio (CPr)	128

4.2.2. Circuito de estudio (CE)	129
4.2.3. Modificaciones de flujo en el DPER con partículas	131
4.2.4. Variación de flujo	137
4.3. Análisis de presiones	144
4.3.1. Modificación de presiones con el DPER sin partículas.....	148
4.3.2. Modificación de presiones por el DPER con partículas	152
4.3.3. Gradientes de presión	157
4.4. Análisis de resistencias.....	167
4.4.1. Resistencias del DPER sin partículas	167
4.4.2. Resistencias del DPER con partículas.....	171
4.5. Análisis de eficacia.....	182
4.5.1. Eficacia de captura de partículas por el DPER (E1)	183
4.5.2. Eficacia durante la retirada del DPER (E2).....	194
4.5.3. Eficacia total del DPER (E3).....	208
4.6. Análisis por imagen de alta definición.....	230
4.6.1. Análisis de partículas y filtros celulares	230
4.6.2. Análisis morfométrico de los DPER.....	232
Capítulo 5. Discusión.....	257
5.1. Modelo hemodinámico.....	257
5.2. Partículas y medición	261
5.3. Flujo, presión y resistencia.....	267
5.4. Eficacia	274
5.5. Análisis morfométrico.....	287
5.6. Propuestas de innovación.....	293
5.7. Limitaciones del estudio.....	298
Capítulo 6. Conclusiones	303
7. Bibliografía	307
8. Anexos	329

Introducción

Capítulo 1. Introducción

Las técnicas endovasculares de angioplastia y *stent* se proponen cada vez más como una alternativa válida a la cirugía convencional. A pesar de que la endarterectomía sigue siendo el patrón de comparación, estos procedimientos se han incrementado también en el tratamiento reparador de la estenosis carotídea^{1,2}. No obstante, al igual que en otros territorios vasculares, una de las principales complicaciones del *stenting* carotídeo es la emisión de material embólico que se desprende por la manipulación y rotura de la placa arteriosclerótica. Estas partículas, de composición heterogénea (tejido, colesterol, calcio, trombo) y variado tamaño, son capaces de generar daño tisular en los órganos objeto de la revascularización, entre ellos, el parénquima cerebral resulta especialmente susceptible por sus efectos potencialmente devastadores³⁻⁵.

Los dispositivos de protección embólica (DPE) para procedimientos endovasculares se han desarrollado para prevenir el daño tisular distal por efecto de estas embolias. Según el sitio donde actúan, pueden ser de protección proximal (DPE-P) o distal (DPE-D). Los diseños más habituales de DPE-D se distinguen por su configuración con o sin red, siendo los primeros (DPE con red, DPEr) los más utilizados.

A partir de la generalización de su utilización, se han aprobado varios modelos de DPEr para su uso comercial. Entre los disponibles en nuestro país figuran el Emboshield Nav⁶ (Abbott®, Santa Clara, Estados Unidos), RX Accunet Embolic Protection System™ (Abbott®, Santa Clara, Estados Unidos), FilterWire EZ Embolic Protection System™ (Boston Scientific Corporation®, Malborough, Estados Unidos), Angioguard™ (Cordis®, Florida, Estados Unidos), Spider Fx™ (Medtronic®, Plymouth, Estados Unidos) y Robin™ (Balton®, Warszawa, Polonia). Todos guardan similitudes en su diseño, perfil de cruce, despliegue y recuperación. Se recomienda utilizar la vía femoral, aunque se pueden introducir por cualquier arteria que admita un introductor de calibre 6 french (Fr) para capturar el dispositivo al final del procedimiento, pudiendo requerir un perfil mayor si el DPEr está saturado. Existen diferencias importantes en su estructura y diseño, su

forma cónica de distinta longitud, superficie, porosidad, así como su posicionamiento central o paracentral y sus sistemas de recuperación. Además, la presencia del DPER central o paracentral, añadido al tamaño y densidad de los poros, puede generar turbulencias incontroladas, como ha sido demostrado en modelos de laboratorio^{6,7}. En efecto, existen escasos estudios comparativos entre los distintos dispositivos acerca de las consecuencias hemodinámicas y fallos debidos a su apertura defectuosa, la influencia de su llenado parcial o total y la eficacia del sistema de recuperación. Es evidente que la resistencia generada *per se* y tras la embolización, puede disminuir la presión distal y, en consecuencia, generar daño por hipoperfusión o aumentar el riesgo de embolización durante su uso y recuperación^{5,8-11}.

Todo esto justificaría la hipótesis de que el comportamiento y eficacia sean diferentes según el diseño de cada DPER, de lo cual tenemos escasa información e insuficientemente contrastada¹².

El objetivo de este trabajo consistió en analizar las diferencias entre los DPER de uso comercial en cuanto a su eficacia, valorada como la capacidad de retener partículas durante su uso y recuperación, y resistencia al flujo ofrecida tras su despliegue y posterior a la inyección de las mismas.

1.1. Antecedentes y estado actual del tema

A lo largo de este apartado se revisan los principales datos referentes a los fundamentos y resultados de los dos métodos principales para el tratamiento de la estenosis carotídea (endarterectomía y *stent*), así como sobre el diseño, eficacia e inconvenientes del uso de los dispositivos de protección embólica.

1.1.1. Evolución del tratamiento de la placa carotídea

En 1961 Hollenhorst R¹³ y Russel RW¹⁴ publicaron, por primera vez, los efectos nocivos del microembolismo en la enfermedad arteriosclerótica carotídea a partir de la observación de fragmentos de placa de ateroma en la microcirculación de la retina en pacientes con *amaurosis fugax*. Snyder HE¹⁵, en el mismo año, publicó una revisión de

ensayos experimentales desarrollados en humanos y animales sobre las consecuencias del ateroembolismo. Poco después, McBrien DJ y cols¹⁶ demostraron que en las microembolias originadas en la placa carotídea existían diversos componentes, entre los cuales se identificaron plaquetas, leucocitos y material lipídico. En esta etapa temprana de investigación se evidenció la asociación entre la estenosis carotídea y estos eventos, pero fueron Ehrenfeld WK y cols¹⁷, en 1966, y Moore WM¹⁸, en 1968, quienes demostraron que estos síntomas se detenían después de extraer la placa ulcerada de la bifurcación carotídea.

El tratamiento quirúrgico de la estenosis carotídea arteriosclerótica desde sus inicios, a mediados del siglo XX, por DeBakey ME y Eascott HH¹⁹ puso en evidencia diferencias anatomopatológicas entre las placas fibróticas y las blandas, con presencia de trombo friable en su interior o superficie y el riesgo de embolización secundaria a su manipulación. La endarterectomía carotídea (EAC) como prevención de ictus y muerte en la enfermedad cerebro vascular tuvo que demostrar su seguridad, eficacia y beneficio a lo largo de los años. Tras la publicación del estudio NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*)²⁰, en 1991, se estandarizó la EAC como tratamiento de la estenosis carotídea sintomática con estenosis mayor del 70%, al conseguir una reducción a los 2 años del riesgo relativo de ictus del 17% ± 3,5% (p<0,001). A los 8 años el riesgo acumulado de ictus incapacitante permanente y muerte fue del 2%²¹. El ACAS (*Asymptomatic Carotid Artery Study*) demostró el beneficio en el tratamiento de la estenosis mayor al 60 % de la carótida asintomática, obteniendo un riesgo de cualquier ictus y muerte a los 5 años de 5,1% con una reducción de riesgo relativo de ictus y muerte del 53% (IC 95%: 22% a 72%), recomendándose su práctica siempre que se mantenga una morbilidad perioperatoria menor al 3%²². Estos estudios se realizaron en Europa con similares resultados, entre los principales están el ECST (*European Carotid Symptomatic Trial*) y ACST (*Asymptomatic Carotid Surgery Trial*)^{23,24}, sus resultados se detallan en la tabla 1.1.

ECA	Período	n	Seguimiento	Eventos adversos 30d			Tasa de ictus a largo plazo			p
				Definición	EAC	TM	Definición	EAC	TM	
Sintomáticos										
ECST-1 (≥ 80%) ²³	1981–1994	574 (de 3024)	Media 6,1 años	30d ictus mayor y muerte	4,5%	0%	Ictus ipsilateral o muerte perioperatoria	6,8%	20,6%	< 0,001
NASCET (≥ 70%) ²¹	1987–1991	659	Media 1,5 años	30d ictus y muerte	5,8%	3,3%	Ictus ipsilateral	9,0%	26,0%	< 0,001
NASCET (50–69%) ²¹	1987–1996	858	5 años	30d ictus y muerte*	6,7%	2,4%	Ictus ipsilateral	15,7%	22,2%	0,045
Asintomáticos										
ACAS ²²	1987–1993	1662	Mediana 2,7 años	30d ictus y muerte	2,3%	0,4%	Ictus peri-procedimiento o muerte, ictus ipsilateral postoperatorio	5,1%	11,0%	0,004
ACST-1 ²⁵	1993–2003	3120	Mediana 6,1 años	30d ictus y muerte	2,6%	0,7%	Cualquier ictus o muerte peroperatoria	5a: 6,9% 10a: 13,4%	5a: 10,9% 10a: 17,9%	5a: <0,001 10a: 0,009

Tabla 1.1. Principales ensayos clínicos aleatorizados que demostraron el beneficio del tratamiento de la estenosis carotídea frente al tratamiento médico. ECA= ensayo clínico aleatorizado, n= número, EAC= endarterectomía carotídea, TM= tratamiento médico, NASCET= North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, ECST= European Carotid Surgery Trial, ACST= Asymptomatic Carotid Surgery Trial, ACAS= Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study.

*El riesgo quirúrgico incluye un extra de 250 pacientes con estenosis < 50%.

Las primeras angioplastias endoluminales carotídeas se realizaron en 1968, con exposición quirúrgica de la bifurcación carotídea para el tratamiento de pacientes con estenosis por fibrodisplasia intimal²⁶. A pesar de que en 1977, Mathias K²⁷ publicó la primera angioplastia carotídea percutánea, los primeros *stents* carotídeos no fueron introducidos hasta 1994 por Marks M y cols²⁸.

El CAVATAS (*Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study*) fue el primer estudio a gran escala que comparó los resultados entre la angioplastia carotídea y la EAC. Sin embargo, no incorporó los *stents* carotídeos hasta 1994, y nunca se utilizaron dispositivos de protección embólica²⁹. Los investigadores observaron mejores resultados con el uso de *stents* que con la angioplastia simple y su uso predominó a partir de entonces hasta su finalización. No se demostraron diferencias entre tratamiento endovascular y EAC en ictus ipsilateral post procedimiento después de 5 años (11,3% endovascular vs 8,6% EAC), no obstante, tuvieron una tasa de eventos

isquémicos muy superior a los publicados en NASCET y ECST. Tras la introducción en 1994 de la angioplastia-*stent* de la carótida interna (ASC), inicialmente se recomendó para pacientes de alto riesgo, pero poco a poco fue mejorando sus resultados hasta competir en seguridad y eficacia con la EAC, tanto en pacientes sintomáticos como en asintomáticos.

Los primeros ensayos de ASC con dispositivos de protección embólica (DPE) se realizaron en 1996³⁰, siendo el primer modelo comercializado en 1999, por lo que no pudieron ser incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) hasta más tarde. La evolución de los DPEr se explica en el siguiente apartado.

Fue en el SPACE (*Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy*)³¹, un ECA diseñado para demostrar no inferioridad para la ASC frente a la EAC, cuando se recomendó por primera vez el uso de DPE en este tipo de estudios. Los resultados fueron favorables a la EAC en cuanto a complicaciones a los 30 días (ASC: 9,5% vs EAC: 9,8% $p=0,62$), aunque en realidad los DPE solo se utilizaron en un 27% de los casos. Posteriormente, en el EVA-3S (*Symptomatic Severe Carotid Stenosis*) los DPE se aplicaron en un 92% de los casos. La EAC demostró mejores resultados a los 4 años, con una tasa de ictus o muerte peri procedimiento e ictus ipsilateral no asociado al procedimiento de 6,2% para EAC vs 11,1% para la ASC, con un riesgo relativo de 1,97 para la ASC (IC 95%: 1,06 a 3,07; $p=0,03$).

El SAPPHIRE (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk of Endarterectomy Trial*)^{32,33} comparó los resultados de la ASC con protección cerebral frente a la EAC en pacientes de alto riesgo. Aunque no demostró diferencias en los resultados perioperatorios y a los 3 años de seguimiento, se observó una tasa elevada de eventos adversos para ambos procedimientos (24,6% para la ASC vs 26,2% para la EAC; $p=0,051$). Con estos niveles de riesgo, ninguno de ellos alcanzaría un beneficio claro en la prevención de ictus frente al tratamiento médico³⁴.

Para comparar la EAC con la ASC en iguales condiciones de éxito y con uso obligado de dispositivos de protección embólica, se realizó el estudio CREST (*Stenting versus Carotid Endarterectomy for Carotid Disease*)³⁵. Sus resultados se publicaron por primera vez en

2010 sin encontrar diferencias significativas entre ASC y EAC en cuanto a eventos perioperatorios de infarto agudo de miocardio (IAM), cualquier ictus y muerte (7,2% vs 6,8% respectivamente; riesgo relativo [RR] de 1,11; IC 95%: 0,81 a 1,51%; $p=0.51$), aunque la incidencia de ictus perioperatorio fue superior en ASC (ASC: 4,1% vs EAC: 2,3%; $p= 0,012$). La tasa de ictus, IAM y muerte a los 10 años de seguimiento, fue de 11,8% para la ASC (IC 95%: 9,1% a 14,8%) y de 9,9% para la EAC (IC 95%: 7,9% a 12,2%), sin encontrar diferencias significativas ($p=0,51$). A pesar de su aparente papel protector, los autores consideraron que los dispositivos de protección cerebral estaban en evolución y podrían estar sujetos a mejoras³⁶. Los resultados se detallan en la tabla 1.2 y 1.3.

ECA	Periodo	n	Seguimiento	Eventos adversos				Ictus a largo plazo			
				Definición	EAC	ASC	p	Definición	EAC	ASC	p
Sintomáticos											
CAVATAS²⁹	1992–1997	504	5 años	30d ictus invalidante y muerte	5,9%	6,4%	NS	Cualquier ictus y muerte peri-procedimiento	23,5%	29,7%	NS
SAPPHIRE³³ (subgrupo)	2000–2002	96	78% en 3 años*	30d IM, ictus, muerte	9,3%	2,1%	0,18	IM, ictus, muerte peri-procedimiento e ictus ipsilateral y muerte post-procedimiento	21,7%	32,0%	NR
EVA-3S³⁷	2000–2005	527	3,5 años	30d ictus y muerte	3,9%	9,6%	0,01	Ictus, muerte peri-procedimiento, e ictus ipsilateral post-procedimiento	6,2%	11,1%	0,03
SPACE-1³⁸	2001–2006	1.214	2 años	30d ipsilateral ictus y muerte	6,5%	6,9%	0,09†	Ictus, muerte peri-procedimiento, e ictus ipsilateral post-procedimiento	8,8%	9,5%	0,62
ICSS³⁹	2001–2008	1.713	4,2 años	30d procedural IM, ictus, muerte	4,0%	7,4%	0,003	Ictus invalidante o fatal	6,5%	6,4%	0,77
CREST-1⁴⁰ (subgrupo)	2000–2008	1.321	7,4 años*	30d IM, ictus, muerte	5,4%	6,7%	NS	IM, ictus, muerte peri-procedimiento e ictus ipsilateral post-procedimiento	5a: 8,7% 10a: 9,8%	5a: 9,0% 10a: 13,4%	0,40

Tabla 1.2 Principales ensayos clínicos aleatorizados comparando la endarterectomía con el stent carotídeo en sintomáticos. ECA= ensayo clínico aleatorizado, EAC= endarterectomía carotídea, ASC= angioplastia-stent carotídeo, a= años, n= número de pacientes, NS= no significativo, NR= no registrado, IM= infarto de miocardio, CAVATAS= Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study; SAPPHIRE= Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy, EVA-3S= Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis, SPACE= Stent-supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy, ICSS= International Carotid Stenting Study, CREST= Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial.

* Para una muestra combinada de participantes (sintomáticos y asintomáticos)

† Valor p para no inferioridad.

ECA	Periodo	n	Seguimiento	Eventos adversos				Ictus a largo plazo			
				Definición	EAC	ASC	p	Definición	EAC	ASC	p
Asintomáticos											
SAPPHIRE³³ (subgrupo)	2000–2002	237	78% en 3 años	30d IM, ictus, muerte	10,2%	5,4%	0,20	IM, ictus, muerte peri-procedimiento e ictus ipsilateral, muerte post-procedimiento	29,2%	21,4%	NR
CREST-1⁴⁰ (subgrupo)	2000–2008	1.181	Mediana 7,4 años*	30d IM, ictus, muerte	3,6%	3,5%	NS	IM, ictus, muerte peri-procedimiento e ictus ipsilateral, post-procedimiento	5a: 5,4% 10a: 10,1%	5a: 6,1% 10a: 9,6%	0,95
ACT I⁴¹	2005–2013	1.453	Hasta 5 años	30d IM, ictus, muerte	2,6%	3,3%	0,60 [†]	Ictus ipsilateral post-procedimiento	2,7%	2,2%	0,51 [†]
SPACE-2²⁵	2009–2014	513	En curso	30d ictus, muerte	1,97%	2,54%	NR	Ictus peri-procedimiento, muerte, ictus ipsilateral post-procedimiento	1a: 3,9%	1a: 4,1%	0,25

Tabla 1.3. Principales ensayos clínicos aleatorizados comparando la endarterectomía con el stent carotídeo en asintomáticos. ECA= ensayo clínico aleatorizado, EAC= endarterectomía carotídea, a= años, ASC= angioplastia-stent carotídeo, n= número de pacientes, NS= no significativo, NR= no registrado, IM= infarto de miocardio, SAPPHIRE= Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy, CREST= Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial, ACT= Asymptomatic Carotid Trial, SPACE= Stent-supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy.

* Para una muestra combinada de participantes (síntomáticos y asintomáticos)

† Valor p para no inferioridad

Según las últimas guías de tratamiento de la enfermedad carotídea de la Sociedad Europea de Cirugía Vascul ar la recomendación sobre los DPE es que su uso debe ser siempre considerado al realizar una ASC (Clase IIa, nivel B)³⁴. A pesar de la falta de evidencia de alta calidad en cuanto a su eficacia, la mayor parte de los expertos considera los DPE beneficiosos, recomendando su utilización de forma rutinaria durante la ASC⁴².

1.1.2. Dispositivos para protección del ateroembolismo cerebral durante los procedimientos endovasculares carotídeos

Después de la introducción de los *stents* carotídeos, rápidamente se desarrollaron los primeros DPE, para reducir la tasa de ictus por embolización atribuida a este procedimiento. No obstante, pasó casi una década en que se extendiera su uso habitual en la práctica diaria. El primer sistema fue propuesto por Théron J y cols³⁰ en 1996, que consistió en la colocación de un balón conformable distal a la carótida interna con posterior aspiración de las partículas al final del procedimiento. Este fue el primer DPE comercializado en 1999 para el tratamiento de la estenosis carotídea: el *Percusurge*⁴³ (inicialmente Sunnyvale, posteriormente adquirido por Medtronic®; Estados Unidos).

En la actualidad, los DPE disponibles se pueden resumir en 2 tipos: los dispositivos de protección embólica proximal (DPE-P) y los de protección embólica distal (DPE-D). Los DPE-P impiden el flujo anterógrado hacia la ACI mediante la oclusión proximal de la arteria carótida común (ACC) y oclusión con balón o no de la arteria carótida externa (ACE). Con algunos sistemas se puede realizar una inversión del flujo carotídeo mediante la creación de una fístula arterio-venosa entre la ACC y la vena femoral. Este mismo concepto también se puede realizar con acceso desde el cuello, creando una fístula entre la ACC y la vena yugular interna o femoral⁴⁴. Parodi J y cols, al estudiar con doppler transcraneal a pacientes en los que se realizó ASC utilizando el dispositivo *Percusurge*, observó la presencia de señales *doppler* de alta intensidad (HITS: *High Intensity Transient Signals*) debido a la liberación de material embólico en la ACM

ipsilateral y supuso que existía escape del mismo por la ACE. También observó la presencia de señales doppler en la ACM durante el paso de cualquier filtro distal. Debido a estos hallazgos, ideó un dispositivo con flujo invertido asociado a un *shunt* arteriovenoso para evitar este fenómeno. El primer ensayo lo realizó en 1998 con un abordaje en el cuello, ocluyendo la ACE con un balón y bloqueando la ACI con un *clamp* vascular⁴⁵.

Entre las ventajas de estos sistemas se incluyen: protección frente a la embolización de todos los tamaños de partículas hacia la ACI o ACE, que funcionan antes de atravesar la lesión y que permiten ampliar las posibilidades de uso de distintas guías y dispositivos para su tratamiento. Entre sus desventajas, encontramos que requieren introductores de alto perfil (9-10Fr) y la ausencia de flujo anterógrado durante parte del procedimiento, lo que hace que éste sistema pueda ser intolerado hasta en un 30% de los pacientes e incluso ser causa de lesiones isquémicas⁴⁵. Estos dispositivos se desaconsejan en presencia de enfermedad grave de la ACC, oclusión contralateral o mala circulación colateral^{34,46}.

Los DPE-D consiguen su objetivo colocando un dispositivo distal a la lesión. El primer modelo propuesto utilizaba un balón de oclusión¹², el cual era inflado a cierta distancia de la lesión en la ACI para bloquear cualquier flujo durante la ASC. Este modelo, más tarde comercializado como *Percusurge*⁴³, consistía en un tubo de nitinol con punta flexible distal a un balón elastómero conformable de poliuretano que se adaptaba a la forma del vaso para poder inflarse a diámetros entre 3-6 mm. Su sistema de intercambio coaxial permitía la liberación del *stent* y balones de angioplastia sobre su guía. El material liberado durante el procedimiento era atrapado en la columna de sangre proximal al balón. Posteriormente, ésta era aspirada, el balón desinchado y el dispositivo retirado. Las ventajas incluían un bajo perfil de cruce y la capacidad de capturar fragmentos de todos los tamaños. Entre sus desventajas, la posible embolización a la ACE, imposibilidad de realizar arteriografías durante el procedimiento, posibilidad de lesión de la ACI y potencial intolerancia a la oclusión completa entre 5 y 15 minutos^{12,47}. Actualmente este sistema está en desuso debido a la elevada tasa de intolerancia⁴⁸.

Entre los filtros distales, los de uso más difundido son los dispositivos de protección embólica de red (DPER) que son los utilizados en este estudio y se explicará en el siguiente apartado. El uso de filtros distales y balón de oclusión proximal también se han combinado en casos seleccionados⁴⁹.

Los DPER, son sistemas de prevención comúnmente utilizados durante la ASC en el tratamiento de la estenosis carotídea. Estos dispositivos se han convertido en una herramienta de conocimiento obligado para los especialistas en esta patología, aunque su uso está sujeto a debate en determinadas circunstancias. En el ensayo EVA-3S se observaron peores resultados al no usar DPER, con una tasa de ictus 3,9 (IC 95%: 0,9 a 16,7) veces superior comparada con el uso de DPER, lo cual les indujo a modificar su protocolo, recomendando a partir de entonces el uso de DPE en todos los procedimientos⁵⁰. En el estudio CREST fueron empleados en el 95% de los pacientes estudiados, y se consideró que este uso extendido fue la razón del bajo número de efectos adversos encontrado³⁶.

El DPER consiste en una red o filtro, cuya base es un anillo de nitinol que se coloca mediante una guía de 0,014", y un catéter portador de bajo perfil (3,2F) distal a la lesión. Tras desplegarse en una zona adecuada, su diámetro debe estar ajustado al tamaño del vaso de manera que, una vez fijo, permita capturar el máximo de micropartículas liberadas mientras se realiza el procedimiento. Posteriormente, se recupera gracias a un catéter de perfil mayor adecuado a cada DPER⁵¹. A partir de la generalización de su uso, se han aprobado varios modelos de DPER. Las ventajas de los DPER son, sobre todo, la protección activa que ofrecen, manteniendo el flujo cerebral anterógrado ininterrumpido, y la posibilidad de realizar arteriografías en todo momento durante el procedimiento. Entre las desventajas se incluyen: dificultad o riesgo de atravesar la lesión, posibilidad de daño del endotelio por el anillo portador (dissección o trombosis), fuga de material por error de dimensión o mala colocación, vasoespasmos e incluso atrapamiento del DPER dentro del catéter de recuperación⁵¹.

Los diferentes modelos de DPEr comparten el mismo concepto de protección con similitudes en su diseño, bajo perfil de cruce, sistema de despliegue y recuperación. Sin embargo, existen diferencias en su estructura que nos hacen pensar que no se comportan de igual forma⁵¹. Una de sus diferencias más fáciles de identificar es que el dispositivo se puede apoyar de forma central o paracentral sobre su guía como se demuestra en la figura 1.1.

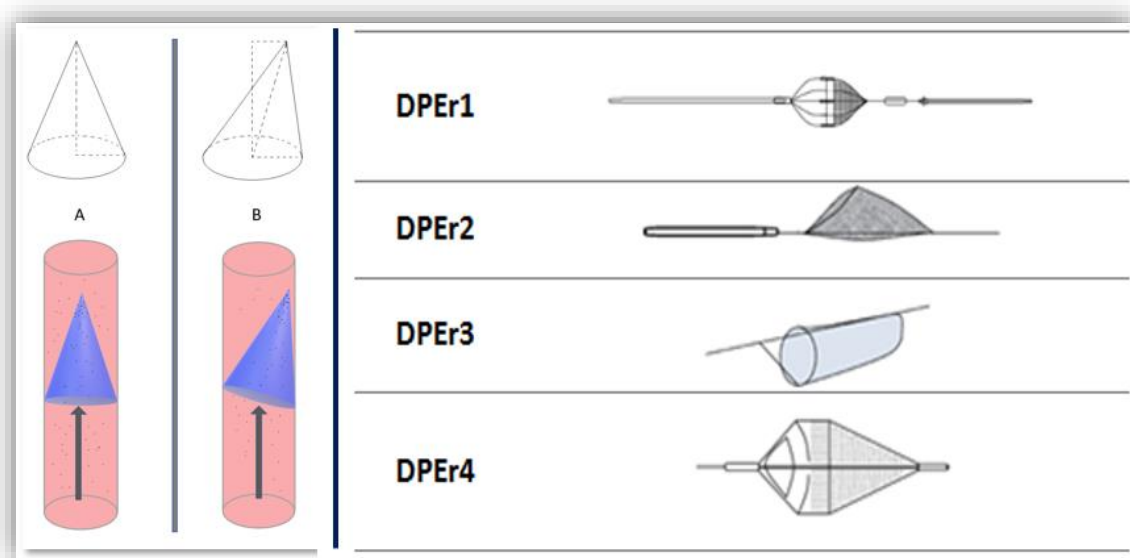


Figura 1.1. Diseños de DPEr. A la izquierda se grafican los tipos de DPEr según su posición en el conducto central (A) o paracentral (B). A la derecha se muestran los dibujos esquemáticos de los DPEr utilizados en el presente estudio.

Algunas de las diferencias descritas en la tabla 1.4, hacen suponer que los DPEr se comportan de forma distinta en cuanto a alteración de flujo, presión, resistencia al flujo y eficacia, con diferentes resultados, de lo cual tenemos escasa información.

	DPEr1	DPEr2	DPEr3	DPEr4
Diámetro de poro	100 µm	70-200 µm	110 µm	120 µm
Tipo de vértice	Central	Paracentral	Paracentral	Central
Sujeción de anillo	Si	Si	No	Si
Perfil de cruce portador	3,2 Fr (1,06 mm)	3,06 Fr (1,02 mm)	3,2 Fr (1,06 mm)	3,15 Fr (1,05 mm)
Material del filtro	Poliuretano	Nitinol	Poliuretano	Nailon
Perfil del filtro	3,5 Fr (1,17 mm)	3,06Fr (1,02 mm)	3,9 Fr (1,3 mm)	5,1 Fr (1,7 mm)
Perfil recuperador	<6 Fr (< 2 mm)	4,2 Fr (1,4 mm)	3,9 Fr (1,3 mm)	5,1 Fr (1,7 mm)
Introduccion recomendado	6 Fr	6 Fr	6 Fr	6 Fr
Giro 360º	No	Si	Si	Si
Movimiento libre vertical	No	No	No	Si

Tabla 1.4. Resumen de las principales características de los dispositivos estudiados aportados por las casas comerciales. Fr= French.

1.1.3. Estado actual de los dispositivos de protección embólica

Existe controversia acerca de la utilidad de los DPE en la prevención de ictus en la ASC, a pesar de la evidencia de su capacidad de capturar material embólico durante los procedimientos endovasculares^{52,53}. Varios estudios han demostrado una tasa menor de ictus cuando se utilizan DPEr. Además de la recomendación del comité de seguridad del EVA-3S acerca del uso obligado de DPE⁵⁰, en un metaanálisis de 2009 se compararon los resultados de 12.263 procedimientos con protección y 11.198 sin protección, el riesgo relativo (RR) de ictus fue de 0,62 (IC 95%: 0,54 a 0,72; $p < 0,05$) a favor de los protegidos⁵⁴. Por otro lado, en un registro multicéntrico de 1.483 pacientes se encontró una tasa de ictus ipsilateral de 1,7% con DPE vs 4,9% sin protección ($p= 0,007$), con una *odds ratio* (OR) de 0,45 (IC 95%: 0,23 a 0,91) y una reducción similar en pacientes sintomáticos y asintomáticos⁵⁵. Por otra parte, un metaanálisis reciente sugiere que el uso de DPE disminuye significativamente el riesgo de ictus, con una tasa del 2,0% vs 3,4% en los no protegidos, especialmente en pacientes asintomáticos (OR: 0,633; IC 95%: 0,479 a 0,837; $p= 0,001$). Sin embargo, en los sintomáticos los DPE no demostraron

reducir la tasa de ictus ipsilateral, que fue de 1,7% en protegidos vs 5,7 en no protegidos (OR: 0,455; IC 95%: 0,151-1,366; p=0,160)⁵⁶.

A pesar de estos resultados, es posible que los DPEr puedan liberar un mayor número de micropartículas. En este sentido, en un ECA realizado por Barbato JE⁵⁷, 36 carótidas en 35 pacientes, comparando los resultados de la ASC con y sin protección cerebral distal mediante resonancia magnética (RM), no pudo demostrar diferencias entre ambas situaciones, pero encontró 75% de lesiones en el grupo con protección vs 44% en el grupo sin protección con DPEr.

Del mismo modo, en un estudio retrospectivo de 72 pacientes, se registraron los siguientes eventos adversos relacionados con el uso del DPEr: limitación de flujo 7,8%, atasco del DPEr en el catéter portador 5,2%, vasoespasmo (reducción de luz > 50%) en 9,1%, defectos de llenado del filtro 6,5%, fallo en la retirada 3,9% y retirada insegura con filtro mal colocado 2,6%^{58,59}. El mismo autor, en otra publicación, presentó 6 pacientes con obstrucción total del filtro (9,8%) y advirtió que esta complicación ocurrió inmediatamente después de la apertura del *stent* en 4 pacientes y en 2 casos, al realizar la dilatación previa al *stent*, que se solucionó con la retirada del DPEr. En uno de ellos hubo una embolia relacionada con la retirada, cuando se analizaron los dispositivos al microscopio se observó que los poros estaban cubiertos sobre todo por fibrina. Esto hace pensar que, además de los fragmentos liberados por la placa carotídea, pueden existir fenómenos de coagulación y acúmulos de fibrina en la superficie de los filtros relacionados con los episodios isquémicos.

Por otro lado, la estructura simétrica o asimétrica también ha sido motivo de estudio. Hart JP⁶⁰, en 2006, publicó los resultados de ASC con diferentes tipos de DPEr y los clasificó como centrales (simétricos) y paracentrales (excéntricos o asimétricos). Encontró mejores resultados en los filtros paracentrales. Los centrales tenían mayor riesgo de eventos adversos: ictus, accidente isquémico transitorio (AIT) y muerte con una OR de 3,3 (IC 95%: 1,01 a 10; p= 0,052). En base a estos resultados, llegó a la conclusión de que los filtros excéntricos se adaptan mejor a la pared del vaso debido a su flexibilidad.

En cuanto a la comparación entre DPE-P y DPEr, en el estudio del PROFI (*Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting*), un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con 62 pacientes, se valoró como resultado principal la presencia de lesiones isquémicas en RM con imagen potenciada en difusión (RM-DWI). Se encontró que los DPE-P redujeron de forma significativa estas lesiones en número y volumen comparado con los DPEr (45,2% vs 87,1% respectivamente; $p=0,001$). La detección de lesiones contralaterales también fue superior en los DPEr (29% vs 6,5%; $p=0,047$). La incidencia de cualquier episodio cerebral o cardiovascular mayor fue de 3,2% para DPEr vs 0% para DPE-P, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Previamente, en un ECA, se obtuvieron resultados similares al comparar estos 2 métodos utilizando el doppler transcraneal (DTC) como sistema de valoración⁶¹ de los microembolismos emitidos durante los procedimientos.

A partir de los resultados encontrados en un metaanálisis publicado en 2014, comparando los DPE-P y DPE-D que incluyó 8 publicaciones con 357 pacientes, se apoyó el concepto de que los DPE-P generan menor cantidad de lesiones isquémicas detectadas por RM-DWI. Sin embargo, en este caso las lesiones contralaterales fueron superiores en el grupo de los DPE-P⁶². A pesar de estas supuestas diferencias, en los resultados del registro CARE (*Carotid Artery Revascularization and Endarterectomy*) publicados en 2015, y en el que se analizaron 10.246 casos para comparar DPEr vs DPE-P, se encontró una tasa similar de complicaciones en cuanto a ictus o muerte perioperatoria (1,6% vs 2%; $p=0,56$) y a los 30 días (2,7 vs 4% $p=0,21$).

De todo esto se deduce que, aunque existe suficiente evidencia para recomendar que estos procedimientos deben realizarse de forma sistemática con algún DPE, los distintos resultados hacen sospechar que su indicación debe ser más ajustada a tres variables principales: el riesgo embolígeno de la placa, la tolerancia cerebral a la obstrucción de flujo y el diseño de DPE. Además, es evidente que a la hora de valorar los resultados las variables clásicamente consideradas como AIT, ictus y muerte son insuficientes, ya que las microembolias pueden pasar desapercibidas, por lo que deberían añadirse para su

análisis más preciso, pruebas de imagen con mayor capacidad diagnóstica, marcadores inflamatorios de daño cerebral y tests de funcionalidad cerebral.

1.1.4. Datos experimentales

Los primeros ensayos *in vitro* se remontan a 1998 y 1999 por Ohki T. En su primer experimento⁶³ utilizó 24 placas carotídeas extraídas de pacientes y suturadas en injertos de PTFEe (politetrafluoroetileno expandido), con simulación del procedimiento dentro de un recipiente con SSF; tras la perfusión manual con SSF, recogió los fragmentos en filtros celulares de 120 μm y los contó con un microscopio. Demostró que el material liberado por la placa carotídea durante la angioplastia consistía en fragmentos de aterosclerosis, trombo organizado y material rico en calcio. Además, las placas hipoecogénicas generaron un mayor número de fragmentos ($p < 0,01$), y el grado de estenosis se correlacionó con el número total de partículas liberadas ($r = 0,55$). El autor concluyó que las placas hipoecogénicas con estenosis $> 90\%$ producían un mayor número de fragmentos embólicos y, por tanto, sugería que estos pacientes eran peores candidatos a las técnicas endovasculares. Por otra parte, a la vista de estos resultados, plantea por primera vez la necesidad de que los dispositivos endovasculares se evalúen con modelos simulados antes de ser utilizados en pacientes. En 1999, el mismo autor evaluó por primera vez el DPEr *MedNova NeuroShield* (Horsham, W Sussex, United Kingdom) con el mismo modelo *ex vivo* con 8 placas carotídeas, examinando el material capturado en un filtro celular de 130 μm ⁶⁴. El tamaño de los fragmentos obtenidos estuvo comprendido en el rango entre 360 y 1100 μm . Al contar las partículas contenidas en el DPEr y las que habían escapado calculó una eficacia del 88%. Concluyó que el DPEr no añadía complejidad al procedimiento y que realmente podía disminuir los episodios isquémicos durante la ASC.

Por otro lado, Manninen HI⁹, en 1999, llevó a cabo un estudio *in situ* en 10 cadáveres. Realizó angioplastias de la ACI con balón en un lado y colocó un *stent* en la ACI contralateral, de forma similar a como se realizaría en un paciente sin DPEr. Tras un lavado con agua corriente y recolección del material desprendido en una solución de alcohol, no encontró diferencias en la escasa cantidad de fragmentos obtenidos

mediante este método, pero observó que éstos estaban compuestos principalmente por íntima y constituyentes celulares de placa arteriosclerótica. Más tarde, Coggia M¹⁰, en el año 2000, utilizó 5 arterias carótidas internas con estenosis > 75%, obtenidas de pacientes que requirieron resección y sustitución con derivación carótido-carotídea como tratamiento. En ese modelo *ex vivo* de angioplastia con balón se observó liberación de detritos en todos los procedimientos, con una correlación inversa entre su tamaño y número. Además, las placas irregulares y ulceradas liberaban material de mayor tamaño, pero en menor cantidad. Por otro lado, aparte de las partículas liberadas por la placa arteriosclerótica se demostró, en un modelo porcino, que los DPEr pueden provocar daño intimal y generar fragmentos de tejido que podrían embolizar al parénquima cerebral⁶⁵.

Para poder estudiar la eficacia de los DPEr, los investigadores se dieron cuenta que era necesario conocer al detalle el tipo de material inyectado, su número y tamaño. Müller-Hülsbeck y cols¹¹, en 2002, inyectaron solamente 8 a 12 partículas de PVA (alcohol de polivinilo) de entre 500-1500 µm y peso de 6,02 mg ± 0,10 mg en un modelo de flujo *in vitro* de circuito abierto con SSF. Utilizó un símil de silicona del arco aórtico y bifurcación carotídea, y comparó 4 tipos de DPEr. El resultado lo midieron pesando los filtros de control de 100 µm colocados distalmente a la zona del procedimiento. A pesar de la poca carga inyectada y su elevado tamaño, ningún DPEr fue capaz de capturar el 100% de las partículas, con una pérdida de entre 0,8 y 4,4%. El autor concluyó que ningún DPEr puede prevenir completamente la embolización y que la eficacia era superior en los DPEr con mayor volumen y, por tanto, mayor contacto con la pared. Éste es el primer estudio que hace referencia al volumen del dispositivo como una característica estructural asociada a la eficacia.

Por otra parte, Siewiorek GM y su grupo realizaron varios experimentos con DPEr en un modelo de circuito cerrado donde analizaron su eficacia, resistencia y adaptación al vaso^{6,66-70}. En 2007 utilizaron una bifurcación carotídea de silicona simulando estenosis simétrica del 70%; introdujeron 5 mg de microesferas teñidas con un diámetro de 200 µm para estudiar la eficacia de 4 dispositivos, encontrando diferencias en eficacia, gradiente de presión, fracción de volumen y resistencia al flujo. Concluyeron que ningún

DPER evita la embolización completamente y que la resistencia vascular debía ser considerada clave en el diseño del filtro, comprobando mediante pruebas precomercialización su eventual impacto en la disminución del flujo durante el procedimiento^{67,68,71}.

Otros estudios *in vitro* se han realizado para analizar su eficacia y comportamiento hemodinámico con variables resultados que serán analizados en la discusión.

1.2. Microembolismo durante el tratamiento endovascular de la estenosis carotídea interna

En este apartado se describen las partículas embólicas liberadas durante el tratamiento de la ACI (EAC y ASC), los distintos métodos que hasta la actualidad han logrado demostrar y cuantificar su liberación, la repercusión hemodinámica durante el procedimiento, así como la composición de las mismas y el daño cerebral asociado.

1.2.1. Demostración de ateroembolismo carotídeo durante la intervención mediante doppler transcraneal (DTC)

Durante la EAC o ASC es posible detectar señales de las embolizaciones provocadas mediante monitorización con el DTC, colocando un transductor en la ventana temporal con una profundidad entre 35 y 56 mm para la detección de la arteria cerebral media (ACM), durante y tras la intervención⁷². Estas señales se conocen como HITS (*High Intensity Transitory Signals*), también denominadas MES (*microembolic signals*) y fueron descritas por primera vez por Spencer M y cols en 1969⁷³. Al comparar ambas técnicas encontramos que la ASC se asocia a un mayor número de embolizaciones detectadas mediante monitorización con DTC, hasta 8 veces la tasa de microembolias comparada con la EAC, incluso si la ASC había sido realizada con protección embólica^{3,74,75}.

Eckert B, en 1997⁷⁶, estudió la relación entre la velocidad de la ACM durante la angioplastia y la presencia de episodios cerebrales isquémicos, encontrando que los pacientes con una disminución de la velocidad de la ACM intraoperatoria >50% tenían

mayor tasa de accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus. En otro trabajo realizado con DTC en EAC, no hubo asociación entre disminución de velocidad en la ACM e ictus, a pesar de haberse detectado caídas de la misma superiores al 30%⁷⁷.

Los pacientes con enfermedad carotídea sintomática y asintomática pueden presentar microembolias detectadas con DTC, habiéndose demostrado que este grupo de pacientes tiene un riesgo 8 veces mayor para AIT o ictus⁷⁸. En 2005 se estudiaron de forma prospectiva 319 pacientes con estenosis de ACI asintomáticas, monitorizándolos durante la intervención con DTC hasta una hora tras su finalización. En ese estudio, la presencia de dos o más señales se valoró como positivo para microembolismo independientemente de los síntomas. El 10% de los pacientes con 2 o más microembolias tuvo un riesgo anual de ictus de 15,6%, comparado con solo el 1% en los pacientes en los que no se detectaron anomalías ($p < 0,001$)⁷⁹.

La relación entre los HITS e isquemia cerebral ha sido demostrada por varios autores^{77,80}. En un metaanálisis de 2009 se describe que la valoración con DTC es capaz de detectar un aumento del riesgo de ictus o combinación AIT/ictus con una OR de 9,57 (IC 95%: 2,90 a 13,96; $p = < 0,001$) y 6,36 (IC 95%: 2,43 a 59,34; $p = 0,002$), respectivamente. En el caso de las estenosis asintomáticas de ACI, se obtuvo una OR para ictus de 1,46 (IC 95%: 1,17 a 5,08; $p = 0,02$) y AIT/ictus de 3,71 (IC 95%: 1,64 a 8,38; $p = 0,002$). Además, la detección de señales de alta frecuencia inmediatamente después de la EAC predijo ictus con una OR de 24,54 (IC 95%: 7,88 a 76,43; $p < 0,001$) y AIT/ictus de 32,04 (IC 95%: 11,36 a 90,39; $p < 0,001$)⁸¹. Por otro lado, en 2010 se publicaron resultados demostrando que, debido a la implementación del mejor tratamiento médico con antiagregantes, estatinas, control estricto de diabetes y de la hipertensión, el número de detecciones por DTC disminuyó en grupos similares. Estos 2 estudios^{82,83} validaron la utilidad del DTC como identificador y predictor de lesiones isquémicas en carótidas asintomáticas.

A pesar de estos datos, no es posible precisar la correlación de los HITS con el tamaño de la partícula y volumen de daño cerebral debido a que la señal es dependiente del material: colesterol, calcio, trombo⁸⁴. En 2010 se publicó un estudio observacional prospectivo realizado en 467 pacientes con estenosis de ACI asintomáticas de al menos

el 70%, el objetivo fue identificar y predecir el riesgo de ictus a partir de los HITS detectados durante la intervención y en el postoperatorio inmediato con seguimiento a 2 años; el RR de ictus global fue de 2,54 comparado con los que no presentaron señales (IC 95%: 1,20 a 4,36; $p=0,015$), en el caso de ictus ipsilateral el RR fue de 5,57 (IC 95%: 1,61 a 19,32; $p=0,007$).

Estos resultados sugieren la utilidad del DTC para predecir la incidencia intraoperatoria de ictus y AIT, lo que permitiría seleccionar pacientes asintomáticos con indicación para EAC^{81,82}.

1.2.2. Demostración de ateroembolismo carotídeo por resonancia magnética con imagen potenciada en difusión (RM-DWI)

La resonancia magnética (RM) con imagen potenciada en difusión (*diffusion weighted image* [DWI]), descrita por Moseley ME en 1990⁸⁵, ha demostrado ser una herramienta muy sensible para detectar nuevas lesiones isquémicas causadas por embolias después de ASC y EAC. Las primeras series que advirtieron la presencia de estas imágenes aparecieron en 2006 y 2007 donde su hallazgo puede ser superior al 70% de los pacientes sometidos a ASC, siendo claramente menor para la EAC^{4,7,86}. A pesar del reconocimiento general de este hallazgo, este parámetro no fue incluido en el CREST para comparar ambos procedimientos³⁶. En un metaanálisis reciente se estudió la asociación de riesgo entre ictus o isquemia cerebral por DWI en ambos procedimientos, encontraron un riesgo relativo de imagen isquémica aumentado para la ASC hasta 3,83 (IC 95%: 3,17 a 4,63, $p < 0,001$) y de ictus de 2,38 (IC 95%: 1,44 a 3,94; $p < 0,001$). Los autores concluyeron que existe una fuerte correlación entre lesiones detectadas por RM-DWI e ictus en las intervenciones carotídeas ($R=0,61$; IC 95%: 0,27 a 0,87; $p=0,0012$), lo cual refuerza la evidencia de que el uso de este método debería ser un parámetro importante para valorar el resultado de los procedimientos de revascularización⁸⁷. Aunque se pueden apreciar estas lesiones en exploraciones con equipos de menor intensidad de campo magnético, se detectan en mayor número e intensidad con RM de 3 Teslas (T). En cuanto al momento ideal para su realización, no existe un consenso para

indicar la RM-DWI; una recomendación comúnmente aceptada es practicarla antes de un mes y 24 horas después de la intervención⁸⁸.

En un estudio prospectivo reciente se analizaron los factores de riesgo asociados a la detección de lesiones isquémicas por microembolias tras EAC o ASC en 202 pacientes⁸⁸. Se realizó RM-DWI de 3T a las 24 horas del postoperatorio inmediato y se encontró que la mayoría de lesiones se encontraban en pacientes en quienes se había realizado ASC (78% vs 27%; $p < 0,001$). En estos pacientes la presencia de ACE permeable tuvo una OR de 11,4 (IC 95%: 1,11 a 117,6; $p = 0,04$) y la calcificación una OR 5,68 (IC 95%: 1,12 a 28,79; $p = 0,04$), mientras que la longitud de lesión fue un factor protector con una OR de 0,29 (IC 95%: 0,08 a 1,01; $p = 0,05$). Sin embargo, estos parámetros no demostraron asociación de riesgo con la EAC.

Asimismo, el volumen de las lesiones isquémicas cerebrales subclínicas detectadas por RM-DWI también se correlaciona con los cambios cognitivos resultantes después de la revascularización carotídea⁸⁹, este hecho ha sido demostrado al analizar la puntuación del test RAVLT (*Rey Auditory Verbal Learning Test*) antes y después de la intervención y compararlo con el número y volumen de lesiones isquémicas cerebrales detectadas por RM-DWI de 3T. Los autores encontraron lesiones en un 87% de las ASC y 36,4% de las EAC. La ASC fue predictiva de infarto con una OR de 6,6 (2,1-20,4; $p < 0,01$) y con diferencias significativas en el volumen de infarto. Por otra parte, en todos los pacientes hubo mejoría en el RAVLT y se encontró una correlación negativa entre el volumen de infarto y el RAVLT ($R = 0,49$; $p < 0,05$).

Además, estas microembolias cerebrales secundarias a las intervenciones carotídeas detectadas por RM-DWI, también se asocian a déficits cognitivos transitorios. En pruebas neuropsicológicas de memoria visual, memoria verbal, rapidez psicomotora, destreza y función ejecutiva realizadas antes y después de la intervención, se demostró que su hallazgo representaba un riesgo independiente de deterioro cognitivo (OR: 2,8; $p = 0,04$) al mes de la intervención. A los 6 meses no hubo asociación, excepto en pacientes con EPOC (OR: 7,1; $p = 0,018$). En este trabajo también se encontró que los

pacientes sometidos a ASC tenían un mayor número de lesiones en la RM-DWI comparada con la EAC⁹⁰.

1.2.3. Características de las partículas y daño cerebral

La presencia de partículas liberadas tras la angioplastia de una arteria arteriosclerótica fue demostrada por primera vez en conejos con arteriosclerosis por Block P⁹¹ en 1982, quien observó que podían tener una variada composición, incluyendo fragmentos endoteliales, partículas de colesterol, trombo y material derivado de plaquetas.

En un experimento en cadáveres, Manninen H y cols⁹, en 1999, observaron que las partículas se componían sobre todo de fragmentos de íntima y elementos celulares tales como células espumosas llenas de lípidos procedentes de placas hemorrágicas. Además, encontró correlación entre las calcificaciones detectadas por IVUS (*Intravascular Ultrasound*) y el número capturado. Los factores que se han relacionado con un mayor riesgo de microembolismo perioperatorio son: mayor longitud de la lesión, calcificación, pacientes sintomáticos, antecedentes de enfermedad coronaria, presencia de una placa de características fibrosas y edad mayor de 80 años^{7,88,92,93}.

Por otra parte, Kambayashi Y y cols analizaron material embólico recuperado con DPEr en 28 pacientes. Recortaron el alambre guía de la cesta y la sumergieron en una solución SurePath™, esto permitió destruir los eritrocitos y fijar los componentes celulares. Para el grupo control se utilizaron DPEr sumergidos en sangre heparinizada del mismo paciente. El material se analizó mediante inmunohistoquímica, demostrando su presencia en todos los del grupo estudio y su ausencia en los controles. Se encontró predominio de estructuras eosinofílicas fibrosas de 10 a 100 µm y también de hasta 1 mm compuestas por fibras de colágeno, células musculares, macrófagos y células espumosas. Se detectaron entre 2 y 115 partículas con una media de 38,9. En el paciente con 115 partículas se encontraron señales isquémicas de 2,5 mm en el territorio de la ACM en la RM-DWI, estableciendo una relación entre la carga embolígena y el fallo del dispositivo⁹⁴.

Para evaluar el daño cerebral provocado por las microembolias carotídeas durante la ASC, Rapp JH realizó dos experimentos, uno en 2000 y otro en 2003. En el primero⁵ utilizó un modelo similar al de Ohki T⁶³, con placas carotídeas extraídas de pacientes montadas en injertos de PTFe. Utilizó, utilizó 20 placas y realizó la valoración por etapas, incluyendo la inserción de la guía, angioplastia con balón de 3,5, 4 mm y 5 mm y posteriormente la colocación de *stent* en algunos casos. Después de cada maniobra se realizó un lavado con SSF y recuperaron fragmentos filtrándolas con tamices de 200 y 500 μm . Contó el material obtenido al microscopio con aumento 100X. Tras realizar angioplastia con balón en el modelo *ex vivo*, obtuvo fragmentos de arteriosclerosis de placas carotídeas y las separó en menores de 200 μm y entre 200 y 500 μm ; las inyectó vía intra arterial en ratas con un grupo control tratado con SSF. Los animales se sacrificaron a los días 1, 3 y 7 analizando la histopatología del parénquima cerebral. Encontró que se obtenían entre 30 y 553 fragmentos por procedimiento, sobre todo durante la angioplastia y *stent* (172 fragmentos), de ellos, 16 medían más de 1 mm. Las partículas menores de 200 μm no mostraban lesión al día 1 y 3 pero sí al día 7, al igual que las de más de 200 μm , con un patrón difuso; el autor concluyó que el cerebro tiene una sorprendente tolerancia a las microembolias en los primeros días, sin embargo, de forma tardía pueden desarrollar lesión neuronal.

Interesado por los hallazgos de lesión tardía neuronal secundaria a las microembolias, realizó un segundo experimento⁹⁵ donde utilizó 21 placas carotídeas seleccionando placas clasificadas por RM como altamente calcificadas o predominantemente fibróticas. Utilizó el modelo anterior, pero provocando la liberación de material embólico solo con angioplastias. Separó las muestras con tamices de 60, 100 y 200 μm , los fragmentos entre 60 y 100 μm fueron contados mediante el sistema *Coulter counter* (tecnología para medición y recuento de microelementos celulares mediante impedancia). Posteriormente las inyectó vía intra arterial en ratas y observó la presencia de micro infartos en la RM de 7T y por inmunohistología, siendo las de placas calcificadas más dañinas que las de placas fibróticas. Todos los animales con material inyectado de tamaño 100-200 μm tuvieron infartos (uno letal). En las que se inyectaron tamaños de 60-100 μm con alto contenido en calcio sufrieron infartos cerebrales en mayor

proporción (7/12), que cuando las partículas eran de contenido predominantemente fibrótico (1/11). Contados con el *Coulter counter*, el número medio de fragmentos obtenidos de 60 a 100 μm fue de 375 (30 a 1.684). Sin embargo, el número medio de 20 a 60 μm fue muy superior (2.230 a 186.927, media 34.196). Estos resultados fueron similares a los de Coggia M¹⁰ quien utilizó una técnica similar, detectando hasta 101.900 partículas menores de 60 μm (promedio 6,5 μm), lo cual puso de manifiesto que se podían liberar una gran cantidad de estos tamaños y que, a medida que éste disminuía, el número aumentaba considerablemente. Como conclusión, postuló que durante la angioplastia se pueden liberar de cientos a miles de microembolias y que los fragmentos ricos en calcio pueden causar mayores niveles de infarto que los fragmentos fibrosos, sin embargo, el daño isquémico se observa con igual frecuencia con ambos tipos de fragmentos.

En cuanto a la relación entre el tamaño de material embólico y el daño cerebral, Forsyth R, en 1968, demostró que microesferas > 25 μm marcadas con radioisótopos eran capaces de producir daño cerebral en monos⁹⁶. Heistad, en 1977, observó que partículas sintéticas esféricas de 50 μm también podían causar lesiones cerebrales en perros⁹⁷. Rapp J, estudió este hecho en ratones⁵ y encontró que tamaños menores de 200 μm generaban lesión cerebral a partir del séptimo día; sin embargo, las mayores de 200 μm producían daño cerebral precozmente, en las primeras 24-48 horas. El autor postuló que esto se debía a la respuesta inflamatoria, regulada por monocitos en las primeras 24 horas, mientras que, a partir del cuarto día, existía daño cerebral por proliferación endotelial que persistiría varias semanas con generación de fibrosis intravascular y, por tanto, propuso que la valoración de microembolias debe realizarse a partir del séptimo día. En la mayor parte de trabajos, el tamaño de partícula se observó de forma directa mediante microscopía óptica, pero también se han utilizado otras técnicas. Coggia M¹⁰ realizó angioplastias en segmentos de carótida en un experimento *ex vivo*, examinado con un contador *Coulter* y al microscopio el material obtenido por irrigación con suero salino tras procedimientos de angioplastia, y demostró que la mayor parte de material liberado durante una ASC era menor de 100 μm ; el tamaño era mayor

durante el cruce de la lesión, con un máximo tamaño de 220 μm y aún más después del procedimiento, hasta alcanzar tamaño máximo de 1.100 μm .

En un estudio realizado por Whitlow P y cols⁹⁸ se recuperó material aspirado con un DPE-P con inversión de flujo en 75 pacientes. El examen histológico de las mismas demostró la presencia de placa fibrosa, vacuolas con lípidos, colesterol, tejido conectivo de la superficie de la placa, grupos de linfocitos, agregados de plaquetas y fragmentos calcificados de placa. En cuanto al tamaño, éste estaba comprendido entre 3,5 μm y 5.262 μm , con una media de 203 $\mu\text{m} \pm 256 \mu\text{m}$; el 41% era menor de 100 μm , el 64% menor de 200 μm y el 35% entre 200 μm y 1000 μm .

Brightwell R y cols también estudiaron el material obtenido en un DPEr con microscopio electrónico en 20 pacientes⁵³ a los que previamente se les realizó un angioTC para calcular la composición de calcio en la placa carotídea, todos los DPEr capturaron fragmentos y se observó un mayor número de embolias en los pacientes con placas más ricas en calcio ($p=0,02$). En los pacientes sintomáticos se encontró un mayor número con un tamaño > 500 μm , contenido lipídico, agregados de plaquetas y trombo. El tamaño medio de las partículas fue de 203,05 $\mu\text{m} \pm 348,3 \mu\text{m}$, si bien su número retenido por filtro fue escaso: 15,8 en sintomáticos y 9,8 en asintomáticos.

De forma similar Angelini A y cols⁹⁹ estudiaron material recogido con un DPEr con microscopio electrónico, encontrando un tamaño comprendido entre 1,08 y 5.043,5 μm (media 289,5 $\mu\text{m} \pm 512 \mu\text{m}$) y una composición formada principalmente por material trombótico, células espumosas y fragmentos de colesterol.

En definitiva, la placa arteriosclerótica carotídea es una estructura compleja en su forma, grado y composición, características que dificultan su tratamiento. Con las herramientas actuales, el riesgo embolígeno es inevitable si se mantiene el flujo anterógrado, por eso las técnicas con bloqueo de flujo como la EAC y los DPE-P tienen menos riesgo micro embólico. A pesar de ello el impacto clínico de estos hallazgos no está bien definido. Por otro lado, los sistemas con obstrucción del flujo (EAC y DPE-P) pueden tener peor resultado en casos de mala tolerancia cerebral. Los estudios hasta la fecha no han sido capaces de definir con exactitud el grado de protección e influencia hemodinámica de

los DPEr dependiendo del diseño. Además, las especificaciones del producto aportadas por las casas comerciales son poco precisas. Por ello la comunidad científica debe aumentar sus esfuerzos para explicar mejor cómo funcionan estos dispositivos y exigir nuevos estándares de calidad. En este sentido los modelos *in vitro* pueden tener un papel fundamental.

1.3. Parámetros de filtrado

Los filtros utilizados en biotecnología son dispositivos porosos capaces de capturar partículas de características determinadas sin interrumpir el flujo. Los filtros constituidos por una fibra única con poros o espacios se denominan filtros de membrana o de superficie, mientras que aquellos constituidos por varias capas o fibras entrelazadas se denominan filtros tipo nido o de profundidad. Los DPEr se encuentran dentro de los filtros de membrana, que actúan mediante la impactación directa de la partícula de tamaño superior a su poro en la parte sólida del mismo. Los materiales empleados para su fabricación son diversos, siendo los más frecuentes el poliuretano, polipropileno y nitinol. Existen varias cualidades que caracterizan a los filtros: el volumen de filtrado, la capacidad de retención, el área filtrante, la porosidad, el tamaño del poro (espacios vacíos), la presión diferencial, el área de filtración efectiva o la resistencia, entre otros¹⁰⁰.

Un filtro está diseñado para capturar todas aquellas partículas mayores a sus poros o espacios vacíos, destacando en su estructura una superficie filtrante o vacía y otra sólida o llena. La superficie filtrante es el área de espacios por donde pasa el fluido, dichos espacios suelen ser de forma geométrica: cuadrados en casos de los filtros celulares, circulares en el caso de los poros de los DPEr, romboidales en el caso de tratarse de una red de filamentos entrecruzados como ocurre en uno de los dispositivos estudiados (DPEr2). El filtro podrá también retener material de un tamaño menor a estos espacios si se dan algunas condiciones, por ejemplo, puede ocurrir el denominado efecto puente que consiste en la concurrencia de 2 o más partículas en el mismo poro de manera que compiten por entrar e impiden el paso de una partícula menor; también puede darse el caso de que partículas filamentosas queden atrapadas en su estructura e impedir el paso de otras más pequeñas. La superficie vacía o filtrante tiene una relación indirecta con

la presión diferencial, ya que a mayor área filtrante permitirá un mayor caudal de fluido a través de los filtros. Por tanto, un incremento del área filtrante disminuirá el gradiente de presión (menor resistencia) e incrementará la vida en servicio del filtro.

Entre los parámetros característicos de filtrado destaca la **porosidad**, o relación entre los espacios vacíos y llenos de una membrana y que se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{porosidad} = \frac{\text{superficie vacía}}{\text{superficie llena}} \cdot 100$$

Otra propiedad del filtro es su **densidad de poro**, la cual nos indica la relación entre los espacios vacíos y la superficie total de la membrana:

$$\text{densidad} = \frac{\text{Número de poros}}{\text{Superficie total de membrana}}$$

Al igual que la superficie vacía, cuanto mayor sea la porosidad y densidad de poro, menor será el gradiente de presión, así como la modificación del flujo (figura 1.2).

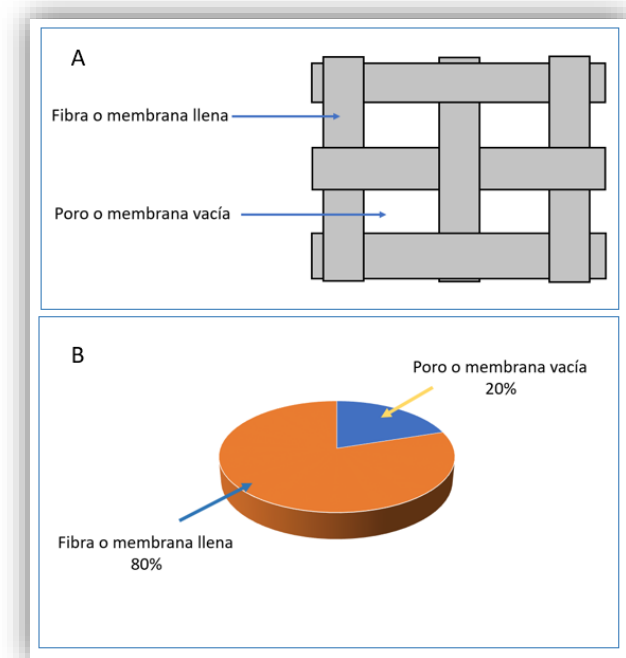


Figura 1.2. Porosidad de membrana. A: detalle de membrana llena y membrana vacía de un filtro de membrana, B: ejemplo de filtro de baja porosidad.

En un filtro de membrana cuyo tamaño de poro es conocido, la pérdida de partículas se debe con frecuencia a fenómenos de canalización. Esto significa que se origina un nuevo camino de paso de mayor tamaño debido al deterioro o ampliación del poro durante su uso (canalización interna) o a la falta de acoplamiento del filtro a la pared del conducto donde se encuentra colocado (canalización externa).

Para el tamaño de poro, el grado de retención puede ser absoluto cuando todas las partículas mayores que el tamaño de poro dado quedan atrapadas, o nominal cuando las éstas son retenidas solo parcialmente.

Con frecuencia se utiliza la razón beta (β) como medida de eficiencia que tiene un filtro para retener una partícula de un tamaño determinado. La razón β es calculada según las recomendaciones de la ISO 16889:2008 acerca del método de evaluación de la actuación de un filtro ¹⁰¹.

Para calcular la razón β se realiza una prueba que consiste en determinar el número de partículas que existen antes del filtro y las que quedan después de atravesarlo, el cociente de estos dos números de partículas nos da una dimensión de filtración que es la razón β . Por tanto, la razón β es la relación que existe entre las partículas a un lado y otro del filtro. Esta medida es comúnmente utilizada para la valoración de eficiencia de filtros en fluidos y permite de una forma rápida conocer la eficacia pre prueba de un filtro determinado. Hay que considerar que la razón beta es sólo útil para un tamaño determinado de partículas. Cuanto menor sea el número de partículas perdidas, mayor será su razón β y su eficacia¹⁰², un ejemplo de ello se puede observar en la tabla 1.5.

	Partículas 120 $\mu\text{m}/\text{mL}$ prefiltro	Partículas 120 $\mu\text{m} /\text{mL}$ posfiltro	Razón β 120 μm	Eficacia
Filtro A	1.000	5	200	99,50%
Filtro B	1.000	10	100	99,00%
Filtro C	1.000	50	20	95,00%
Filtro D	1.000	100	10	90,00%
Filtro E	1.000	200	5	80,00%

Tabla 1.5. Valor de la razón β y su equivalencia en eficacia para un filtro capaz de capturar partículas de 120 μm . La razón β solo se aplica a las partículas que se desea capturar por el filtro.

De forma general, se recomienda que la razón β para un tamaño determinado debe ser al menos de 75 para garantizar un adecuado nivel de eficacia. Los filtros de alta calidad pueden conseguir una razón β de 200 a 2.000, sin embargo, estos niveles de razón β pueden afectar gravemente al gradiente de presión y al flujo, necesarios para el normal funcionamiento del sistema. La eficiencia se puede obtener a partir de la razón β restándole 1 y dividiéndola por sí misma. Por ejemplo, si la $\beta_{120} = 75$ entonces $(75-1) / 75 = 98,66\%$ de eficiencia para captar partículas de 120 μm . La razón β solo debe considerarse para filtros de nuevo uso.

Otra característica importante es la vida del filtro, que es el tiempo de utilidad del filtro hasta que se obstruye, y depende del número y tamaño de partículas presentes en el fluido, además de la porosidad del filtro¹⁰³ y el tiempo de uso (figura 1.3).

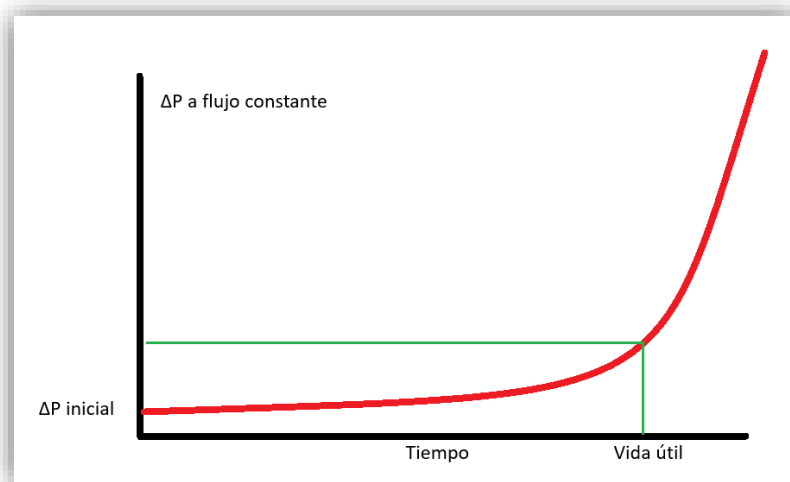
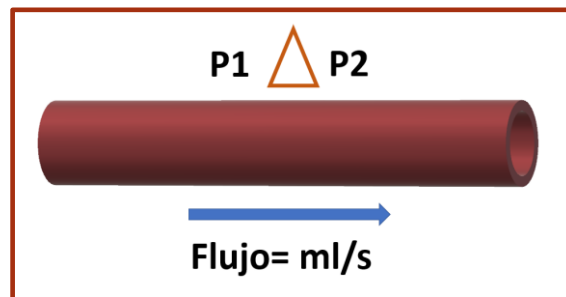


Figura1.3. Curva de la vida útil del filtro. En un sistema de fluido con flujo constante se observa como a medida que pasa el tiempo se incrementa el gradiente de presión hasta que el filtro se obstruye. ΔP = gradiente de presión.

1.4. Conceptos básicos sobre dinámica de fluidos: presión, flujo y resistencia

La dinámica de fluidos es la parte de la física que analiza aquellos factores que determinan las características del flujo. Estos factores son similares a los de la electricidad; según la ley de Ohm, la corriente (flujo=F) es igual a la diferencia de voltaje (diferencia o gradiente de presión) dividido por su resistencia. Con este mismo principio se pueden calcular el flujo y el gradiente de presión.



$$F = \frac{\Delta P}{R_h} = \frac{P_1 - P_2}{R_h}$$

En que F es el flujo o caudal (m^3/s), ΔP es el gradiente de presión, P1 es la presión proximal (Pascal = Pa), P2 es la presión distal y R es la resistencia hidrodinámica. De esta fórmula se deduce que el flujo sanguíneo es directamente proporcional al gradiente de presión e inversamente proporcional a la resistencia.

1.4.1. Resistencia hidrodinámica

Es la que encuentra un fluido al pasar a través de un conducto. En un circuito de flujo continuo, la resistencia hidrodinámica depende de varios factores: el diámetro del conducto, la longitud del segmento medido y la densidad del fluido. La base del mecanismo de resistencia se explica a través de la ecuación de Hagen-Poiseville:

$$R_h = \frac{8 \cdot l \cdot \eta}{(\pi \cdot r^4)}$$

En la cual **Rh** es la resistencia hidrodinámica [Pa·s/m³], **η** es la viscosidad dinámica [Pa·s], **l** es la Longitud del tubo [m] y **r** es el radio del conducto [m]. Esta fórmula nos demuestra la importancia que tiene el diámetro del vaso (r elevado a la cuarta potencia) siendo directamente proporcional al mismo e inversamente proporcional a su resistencia. Por otro lado, también explica que a medida que aumenta la longitud del segmento estudiado disminuirá la presión del fluido. Por otro lado, si sabemos que

$$F = \frac{\Delta P}{R_h}$$

entonces otra forma de expresar la Rh es la siguiente:

$$R_h = \frac{\Delta P}{F}$$

Donde **Rh**= resistencia hidrodinámica [Pa·s/m³], **ΔP** = diferencia de presión [Pa], y **F** = flujo [m³/s].

En el circuito sanguíneo, la presión, el flujo y la resistencia están íntimamente relacionados. La dificultad que presenta el flujo en circular por los vasos viene determinada por la **resistencia vascular**. A su vez, es necesaria una diferencia o gradiente de presión para generar la fuerza que impulsa el fluido a través del vaso. El flujo es la cantidad de fluido que atraviesa un punto dado de la circulación en un período de tiempo determinado; se suele expresar en mililitros por minuto (mL/min), mililitros por segundo (mL/s) o litros por minuto (L/min)^{104,105}.

La resistencia al flujo sanguíneo es la fuerza capaz de generar una caída de presión entre dos puntos. Referida en términos hemodinámicos como resistencia vascular periférica (RVP), de ésta depende la presión, el flujo circulatorio y también, por su efecto retrógrado, la función cardiaca. La presión inicial generada por la bomba cardiaca va disminuyendo poco a poco a medida que se acerca a los capilares, debido a los cambios de diámetro, bifurcaciones, turbulencias y viscosidad. En el cuerpo humano los grandes reguladores de la resistencia son las arteriolas, las cuales además de su diámetro reducido tienen la capacidad de dilatarse o contraerse en función de estímulos

bioquímicos. Tanto el flujo como la presión y la resistencia dependen del diámetro del vaso y su capacidad de llenado.

La resistencia vascular sistémica (RVS) se calcula en base al gasto cardiaco (GC), la presión arterial media (PAM) y la presión venosa central (PVC).

$$RVS = \frac{PAM - PVC}{GC}$$

Y como de forma habitual la PVC es casi nula, puede ignorarse, así:

$$RVS = \frac{PAM}{GC}$$

La RVS es una medida adimensional puesto que combina presión, tiempo y volumen, se puede expresar de varias formas calculando los mmHg dividido por mL/min o mmHg.min.mL⁻¹. Dado que es una medida adimensional se expresa en unidades de resistencia periférica (URP). Hasta aquí todas las unidades se han expresado en el Sistema Internacional de Unidades (SI). De forma alternativa, en el sistema de medida CGS (centímetro, gramo, segundo) se puede expresar en dinas.seg.cm⁻⁵, donde 1 mmHg = 1330 dinas/cm³. La URP puede convertirse a la medida CGS multiplicando la unidad por 80¹⁰⁵.

1.4.2. Flujo laminar y flujo turbulento

Según el tipo de conducción y de fluido éste se desplaza en régimen laminar o turbulento. El flujo laminar se puede obtener en condiciones controladas de diámetro, flujo continuo y presión constante. Si se utiliza suero salino fisiológico (SSF) se obtiene un flujo laminar o por capas, es decir que éste se desplaza en láminas coaxiales o cilíndricas; donde el eje central lo hace a una mayor velocidad que en los laterales, por estar éstos en contacto con las paredes y por las fuerzas entre las capas de desplazamiento, además de la interacción molecular del fluido. Esta fuerza de oposición

al desplazamiento dependerá directamente del diámetro del tubo con un caudal constante.

En un flujo laminar, la resistencia depende del flujo y la presión, los cuales se relacionan inversamente. Por otro lado, en el caso de utilizar conductos distensibles como los vasos sanguíneos, será mayor la resistencia en los flujos bajos y menor en los flujos altos debido a la adaptación del diámetro al caudal (figura 1.4). Traducido al presente trabajo, conociendo la diferencia de presión entre 2 puntos de un tubo de igual diámetro, con un flujo constante, se puede conocer la resistencia generada por los DPEr.

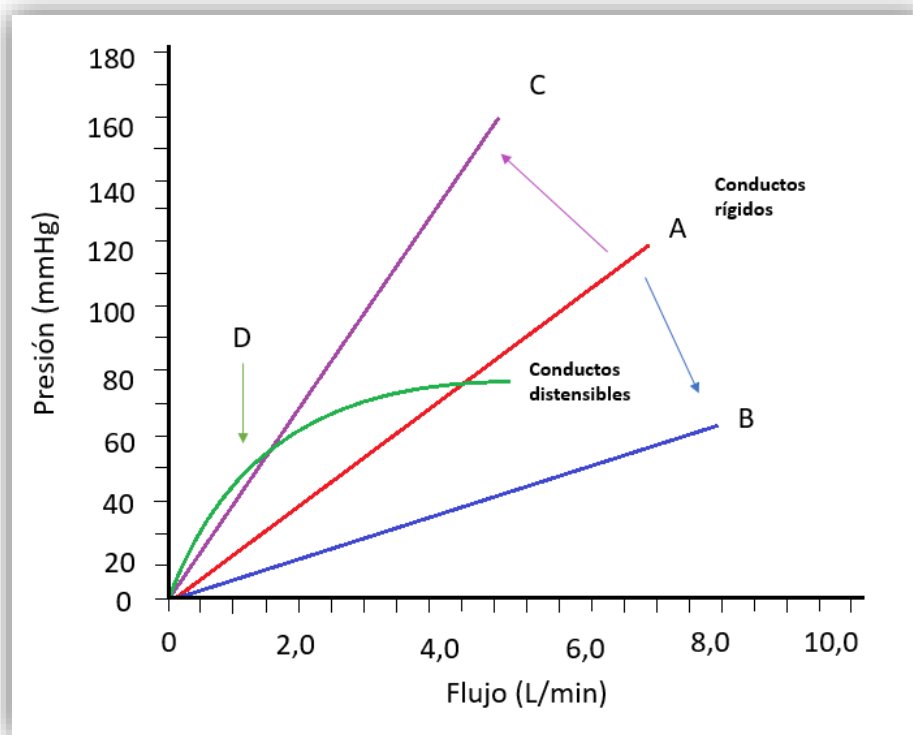


Figura 1.4. Relación presión, flujo y resistencias en un flujo laminar. Se muestra la relación presión-flujo [P-F] para circuitos de conductos rígidos [A, B y C] y para estructuras distensibles [D]. La resistencia vascular se puede expresar como una línea recta para los primeros y es curvilínea para los segundos. El desplazamiento de la pendiente hacia abajo y a la derecha [B] indicará un descenso en la resistencia, el desplazamiento hacia arriba y a la izquierda [C], lo opuesto. En cualquiera de las circunstancias [A, B y C] la pendiente de la relación presión-flujo será "lineal y por ende constante" en los rangos estudiados. En cambio, para la condición D [vasos distensibles], la relación P-F no será igual a lo largo de la misma. Será mayor la resistencia en el caso de los flujos bajos y menor en los altos en este último segmento¹⁰⁶.

Cuando el flujo pierde su condición laminar por efecto de divergencia, confluencia, estenosis o viscosidad, puede convertirse en turbulento, de esta forma las velocidades centrales dejan de ser las más rápidas y se forman flujos en varias direcciones (remolinos), este fenómeno hace que el flujo pierda presión. Para determinar si el flujo es turbulento o laminar se utiliza el número de Reynolds¹⁰⁴.

$$NR = \frac{2r \cdot \bar{u} \cdot \text{densidad}}{\eta}$$

Donde NR es el número de Reynolds, r es el radio del conducto [m], \bar{u} es el volumen [L] y η es la viscosidad [Pa·s]. Con un NR por encima de 400 aparecen remolinos locales como puede ocurrir en zonas estrechas o bifurcaciones, a partir de 32.000 el flujo se vuelve turbulento para cualquier fluido, cuanto mayor sea la viscosidad, menor será el NR necesario para generar turbulencias¹⁰⁷. En la sangre y el agua el NR calculado para generar turbulencias es de aproximadamente 2.000 mientras que en la bifurcación carotídea el NR es de 500¹⁰⁸.

1.4.3. Viscosidad dinámica

La viscosidad dinámica es la resistencia interna entre las moléculas de un fluido en movimiento y determina las fuerzas que lo mueven y deforman, por tanto, es una propiedad intrínseca de los fluidos que se genera como consecuencia de la fricción entre las capas de un fluido y que se opone a su desplazamiento. Su unidad de medida en el SI es el pascal-segundo (Pa·s) y en el sistema CGS se utiliza el Poise (P), [1 Pa·s = 10P]. El agua destilada y el SSF generan habitualmente un flujo laminar en el que éstas se disponen de forma paralela; el rozamiento entre las capas determina la viscosidad, y la resistencia al flujo que, como se ha comentado antes, se puede explicar a través de la ecuación de Poiseville. Por otra parte, el agua y El SSF son homogéneos en su composición, sin otros elementos en suspensión a diferencia de lo que ocurre en otros fluidos como la sangre. Estos fluidos homogéneos se denominan **newtonianos**, porque, en condiciones de no turbulencia, su viscosidad es independiente de la relación con el flujo y la presión. En contraposición, un **fluido no newtoniano** es aquel cuya viscosidad

se modifica con la temperatura y la tensión que recibe; la sangre se comporta como un fluido no newtoniano.

La viscosidad del agua medida en **centiPoise** (cP) es de 1,0020 cP a 20 °C y la del suero fisiológico a 20 °C es de 1,010 cP¹⁰⁹. Se denomina ratio de viscosidad o viscosidad relativa a la viscosidad de un fluido comparada con la del agua (agua =1). En un fluido no Newtoniano como la sangre, su viscosidad afecta a las condiciones de flujo y presión. A mayor viscosidad, su ascenso en flujo (velocidad y caudal) será más lento, y a bajas velocidades su viscosidad será mayor. En la sangre la viscosidad depende principalmente del hematocrito, a 37 °C con un hematocrito de 40% la viscosidad aproximada es de 4 cP, la viscosidad del plasma a 37 °C es 1,8 veces la del agua y depende de las proteínas especialmente de la albúmina y el fibrinógeno¹⁰⁴ (figura 1.5).

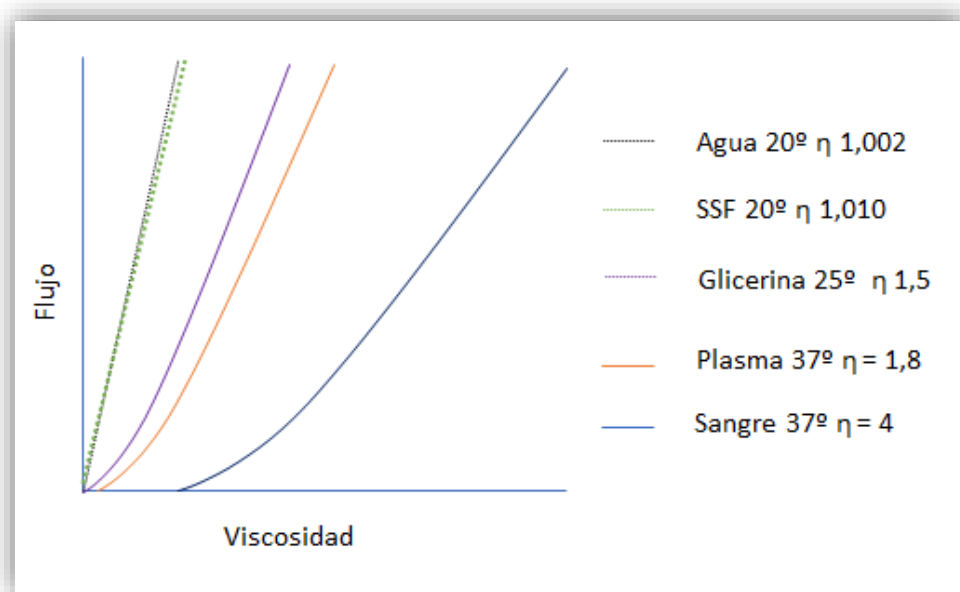


Figura 1.5. Viscosidad comparativa de fluidos. Con línea continua se representan los fluidos no Newtonianos. Se observa como en los fluidos no Newtonianos la viscosidad es dependiente del flujo y la temperatura. η = viscosidad en centiPoise.

Así pues, todas estas fórmulas y conceptos, pueden ser aplicados en un modelo de circuito experimental, utilizando sensores de flujo y presión a un lado y otro del segmento de estudio, para detectar los cambios generados al introducir cualquier filtro endovascular en su interior.

Hipótesis y Objetivos

Capítulo 2. Hipótesis y Objetivos

2.1. Hipótesis

2.1.1. Hipótesis conceptual

Los DPEr actualmente disponibles presentan características estructurales en cuanto a composición, forma, capacidad, perfil y sistemas de recuperación que condicionan diferencias en su comportamiento hemodinámico y eficacia en la captación de partículas.

2.1.2. Hipótesis operativa

- Al someter a los DPEr a condiciones controladas de flujo y presión en un circuito *in vitro*, se podrán detectar diferencias entre ellos en cuanto a flujo, gradientes de presión y resistencia.
- Tras la inyección de una cantidad conocida de partículas se podrán conocer las diferencias de eficacia de captura, fracción de pérdida durante la retirada y eficacia final.
- Mediante el análisis morfométrico y simulación digital es posible estimar con precisión las características de porosidad, superficie y volumen, así como simular el grado de saturación provocado por las partículas inyectadas.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivos principales

- Analizar si existen diferencias entre los distintos DPEr estudiados en cuanto a los cambios hemodinámicos, valorados como modificaciones de flujo, gradiente de presión y resistencia, generados durante su uso antes y después de la inyección de partículas.
- Estudiar las diferencias entre los DPEr en cuanto a eficacia de captura, seguridad de recuperación y eficacia total, valorados como la capacidad de retener partículas esféricas de 140 μm en cada fase.

2.2.2. Objetivos secundarios

- Analizar, mediante simulación con herramientas informáticas de diseño, detalles estructurales como superficie, porosidad, volumen y grado de saturación por las partículas inyectadas.
- Establecer recomendaciones de uso en base a los resultados obtenidos.
- Realizar propuestas de modificación y diseño para un nuevo sistema de protección endovascular.

Materiales y Métodos

Capítulo 3. Materiales y Métodos

3.1. Diseño

Se trata de un estudio experimental *in vitro*, de medidas repetidas, para valorar la eficacia de los dispositivos de protección embólica de red (DPEr) para capturar micropartículas esféricas de 140 μm , así como sus repercusiones hemodinámicas. En un circuito diseñado para tal efecto, en iguales condiciones de presión, flujo y temperatura, cada dispositivo fue desplegado dentro de un tubo de silastic™ de 5,5 mm de diámetro interno similar al de una arteria carótida interna. Se inyectó una carga de micropartículas cuantificada con un contador láser, monitorizando las que escapaban al DPEr en 2 tiempos: el primero (T1) con el filtro desplegado y el segundo (T2) durante la retirada del mismo con su catéter específico.

Al tratarse de un estudio para analizar características de dispositivos *in vitro*, no se utilizaron muestras biológicas, datos clínicos o participación de sujetos y, por tanto, no existieron implicaciones éticas.

Con la intención de excluir el sesgo de opinión y para mantener la confidencialidad de la casa comercial, se ha eliminado cualquier referencia a las mismas en los experimentos. Los dispositivos fueron anonimizados bajo las siglas DPEr1, DPEr2, DPEr3 y DPEr4 como se explica más adelante.

3.2. Tamaño muestral

Para la determinación del tamaño muestral, dado que no se disponía de datos previos, se realizó un estudio piloto de 6 muestras de cada filtro en el que se obtuvieron resultados significativos, por lo que se consideró que el tamaño de efecto correspondería como mínimo en un 70% a la magnitud del efecto. A partir de esta asunción, se estimó mediante simulación de Monte Carlo que con 10 muestras por filtro

se podría alcanzar una potencia estadística del 80% estableciendo un nivel de significación de $\alpha = 0,05$

3.3. Modelo *In Vitro*

Consiste en un circuito cerrado con simulación de flujo pulsátil, utilizando un equipo de circulación extracorpórea conectado a una zona de estudio con un tubo de 5,5 mm de diámetro interno, similar al de la carótida interna, donde se despliega el DP_{Er}. Para impulsar el fluido se utilizaron 2 bombas, una centrífuga de flujo continuo BPX-80 Bio-Pump Plus™ (Medtronic®, Estados Unidos) con su controlador de velocidad Bio-console 560™ (Medtronic®, Estados Unidos) y otra de rodillo Stöckert Shiley™ (Stöckert Instruments GmbH, Alemania) conectada en serie, para apoyo sistólico, con una frecuencia de 74 impulsos por minuto. En la zona de estudio se colocó un baño de María con agua destilada tratada con azul de metileno para mantener la temperatura a 37 °C.

Distalmente a la zona de estudio, se desdobló el circuito para poder recoger las partículas fugadas en su primer tiempo (T1), con el DP_{Er} desplegado, y, en un segundo tiempo (T2), al retirar el DP_{Er}.

Para el puerto de introducción del dispositivo se acopló una válvula antirreflujo de un introductor de 10 French (Fr) Radifocus® (Terumo, Estados Unidos) sellado con silicona. Se añadieron además puertos para la inyección de partículas, así como para el control de presión antes y después de la zona de estudio. Se colocó también un transductor de flujo Bio-Probe™ (Medtronic®, Estados Unidos) distal a la zona de estudio. Al final de los circuitos T1 y T2 se intercalaron sendos filtros celulares con porosidad de 100 μm (LabClinics, España) para el control distal de partículas evadidas en las distintas fases (FCD o filtro de control distal). El esquema completo del modelo se presenta en las figuras 3.1 y 3.2.

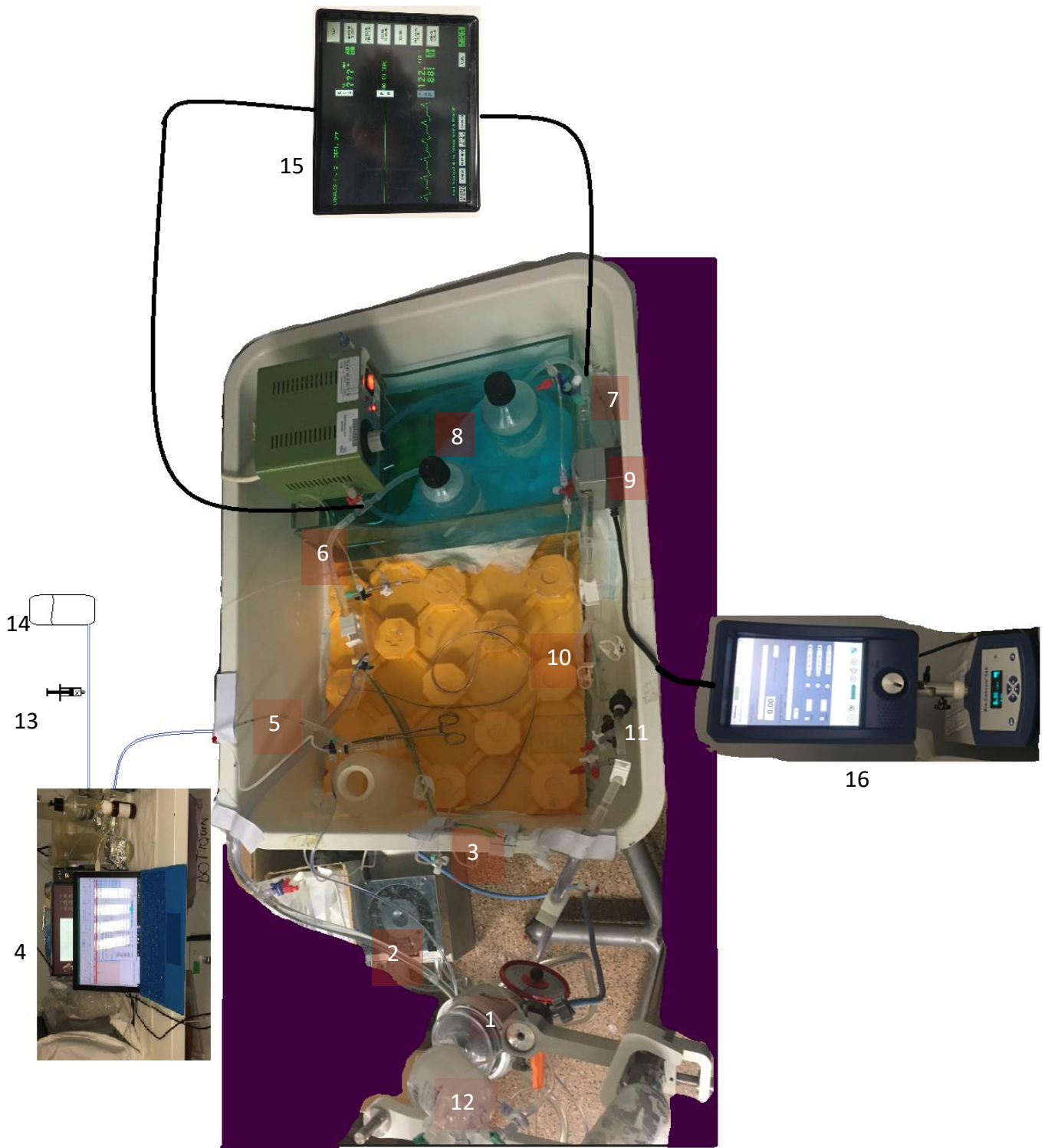


Figura 3.1. Modelo hemodinámico. 1= bomba centrífuga de flujo continuo, 2= bomba de rodillo con flujo pulsado, 3= puerto para introducción del DPER con válvula antirreflujo 10 Fr, 4= contador de partículas, 5= puerto para inyección de partículas, 6= puerto con sensor de presión proximal, 7 = puerto con sensor de presión distal, 8= zona de apertura del filtro en baño de María a 37 °C, 9= transductor de flujo, 10= bifurcación del circuito T1 y T2, 11= filtro de control distal de 100 μm, 12= reservorio con filtro de 38 μm, 13= zona de inyección de partículas, 14= suero salino fisiológico ultrafiltrado, 15= monitor de presión, 16= monitor de flujo.

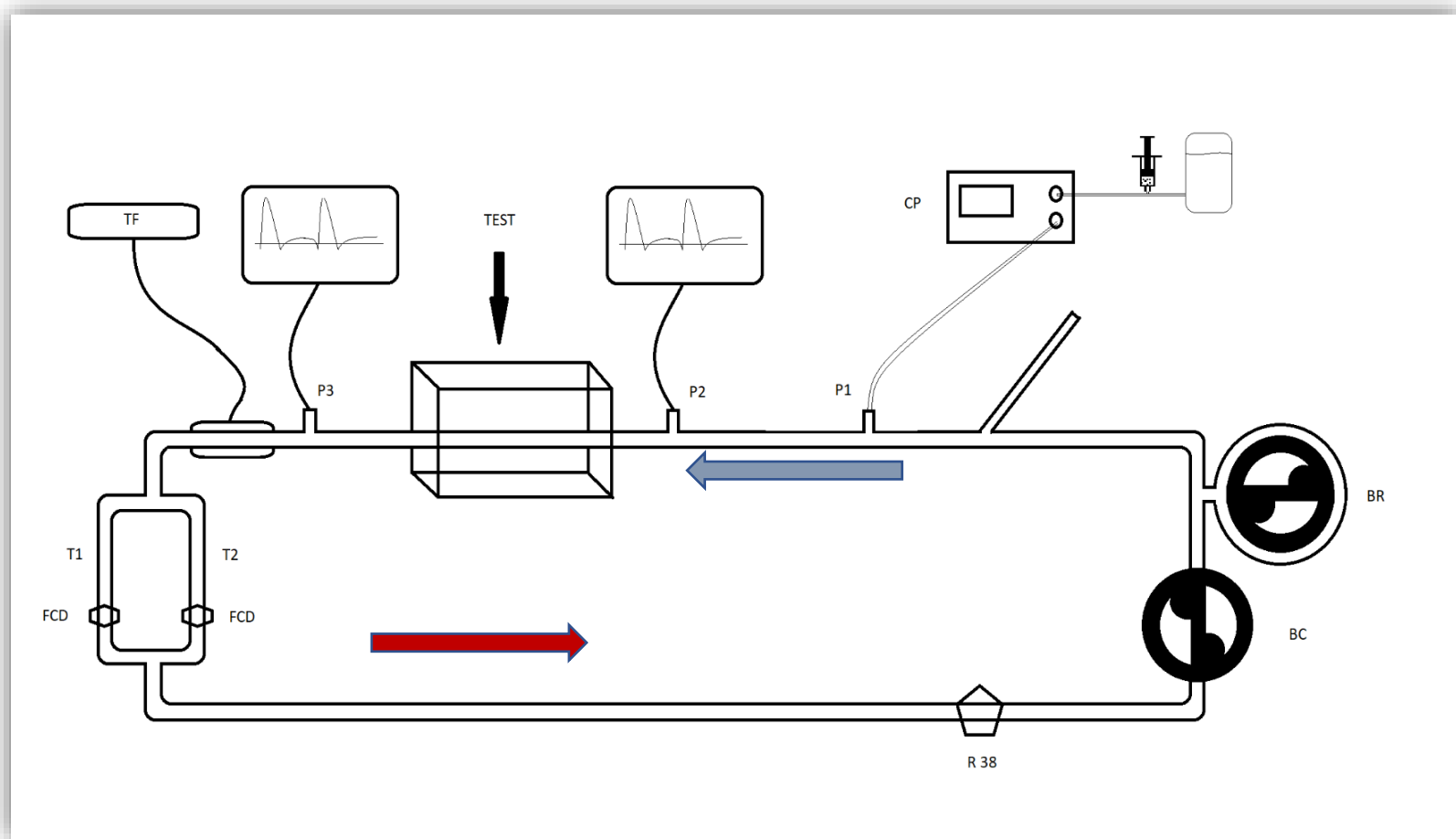


Figura 3.2. Modelo hemodinámico. BC= bomba centrífuga de flujo continuo , BR= bomba de rodillo con flujo pulsado, I= puerto para introducción del DPEr con válvula antirreflujo 10 Fr, CP= contador de partículas, P1= puerto para inyección de partículas, P2= puerto con sensor de presión proximal, P3 = puerto con sensor de presión distal, TEST= zona de apertura del filtro en baño de María a 37 °C, TF= transductor de flujo, T1= circuito independiente para el primer tiempo (despliegue), T2= circuito independiente para el segundo tiempo (retirada), FCD= filtro de control distal de 100 µm, R38= reservorio con filtro de 38 µm.

Los FCD se diseñaron manualmente, recortando con bisturí las placas de celulosa e insertándolas en adaptadores para riego de jardinería de 3/8" que denominaremos *porta filtros* (figura 3.3).



Figura 3.3. Porta filtros con malla de filtrado celular incorporada de 100 μm al final de T1 y T2.

Todos los dispositivos de lavaron con agua ultrapura Q-POD[®] (Merck Millipore, Estados Unidos) que se caracteriza por contener niveles mínimos de contaminación inferior a 1 partícula por trillón (ppt). El suministro continuo se obtuvo mediante el sistema de purificación Milli-Q Advantage[®] (Merck Millipore, Estados Unidos) a través de su unidad dispensadora Q-POD[®] específica (figura 3.4).



Figura 3.4. Imagen del dispensador de agua Q-PO® con el sistema Milli-Q®

La presión media (PM) se fijó inicialmente en 100 mmHg, con una presión diferencial de 34 mmHg (figura 3.5), consiguiendo así una onda pulsátil similar a la carotídea. El flujo se estableció en 300 mL/min, similar también al habitual en la ACI¹¹⁰.

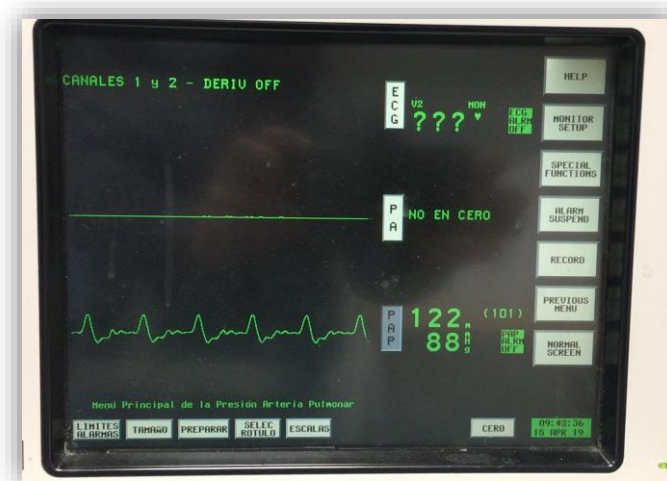


Figura 3.5. Curva de presión pulsátil obtenida con el modelo.

En el proyecto inicial se utilizó como fluido una solución de glicerina al 40% con una viscosidad de 4 centiPoise (cP) similar a la sangre¹⁰⁴. Durante los experimentos, debido a

su densidad y características oleosas afectó al funcionamiento de la bomba centrífuga, los sensores del flujo y presión, además impregnaba los filtros de estudio y de control, artefactando seriamente los resultados. Por este motivo, y para garantizar el correcto funcionamiento de los instrumentos, se sustituyó finalmente por suero salino fisiológico (SSF) estéril (Grifols, España), con una viscosidad de 1,09 cP a 20 °C. Esta modificación permitió conseguir un fluido de características newtonianas, en régimen laminar estable durante el resto del estudio, a pesar de las limitaciones de la simulación (ver limitaciones del estudio).

Además, se incorporó en el sistema un reservorio intercalado con filtro arterial Affinity™ de 38 µm (Medtronic®, Estados Unidos) para evitar la contaminación de partículas ajenas al estudio (figura 3.6).

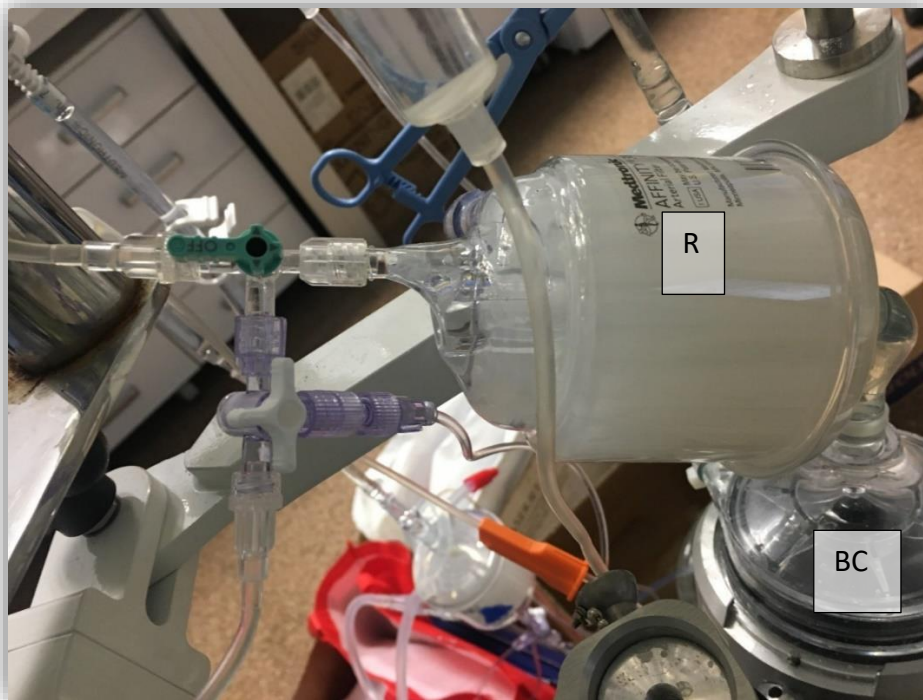


Figura 3.6. Reservorio con filtro arterial de 38 µm intercalado al final del circuito y previo a la bomba centrífuga utilizado como reservorio para mantener la pureza del fluido. R= reservorio con filtro arterial de 38 µm, BC= bomba centrífuga.

3.3.1. Modos operativos del circuito

Para estudiar cada fase del experimento (despliegue, inyección de partículas y retirada del dispositivo) se diseñó un segmento bifurcado distal a la zona de estudio hecho de tubería de silicona de 5,5 mm de diámetro interno (ver figura 3.7). El flujo se dirigía de forma selectiva bloqueando el del otro segmento con *clamps* según las necesidades del experimento.

El **circuito inicial (CI)** era el circuito completo con el segmento de bifurcación abierto. Se utilizó antes de cada experimento para comprobar su correcto funcionamiento, el estado de los sensores y la pureza de fluidos con el contador de partículas. Los parámetros utilizados fueron: PM 100 mmHg y flujo de 320 mL/min. Este circuito permitió estabilizar los parámetros de flujo y presión tras la limpieza del segmento bifurcado antes de cada nuevo experimento (figura 3.7).

El **circuito preparatorio (CPr)** era el que mantenía el flujo solo por el segmento para el estudio de captura de partículas (T1), bloqueando el flujo por el segmento para el estudio de retirada del DPEr (T2) mediante *clamps* (figura 3.7). Al activar el circuito de captura el flujo descendió alrededor de 20 mL/min, por lo que se ajustaron los parámetros para conseguir una PM de 100 mmHg, PS de 112 mmHg, PD 92 mmHg y flujo de 300 mL/min. Este circuito permitió introducir el DPEr en la zona de estudio libre de contaminación ambiental y se utilizó para medir los cambios de presión, flujo y resistencia del DPEr sin FCD. Antes de su colocación se comprobó la ausencia de gradiente de presión entre las zonas proximal y distal al punto teórico de despliegue del dispositivo, es decir sin resistencia al flujo. En relación a la resistencia generada por otros elementos, sí se observó que al introducir el FCD se detectaba un aumento de la ésta de alrededor de 1 URP, con la consiguiente disminución del flujo hasta 285 mL/min y de la PM hasta 95 mmHg.

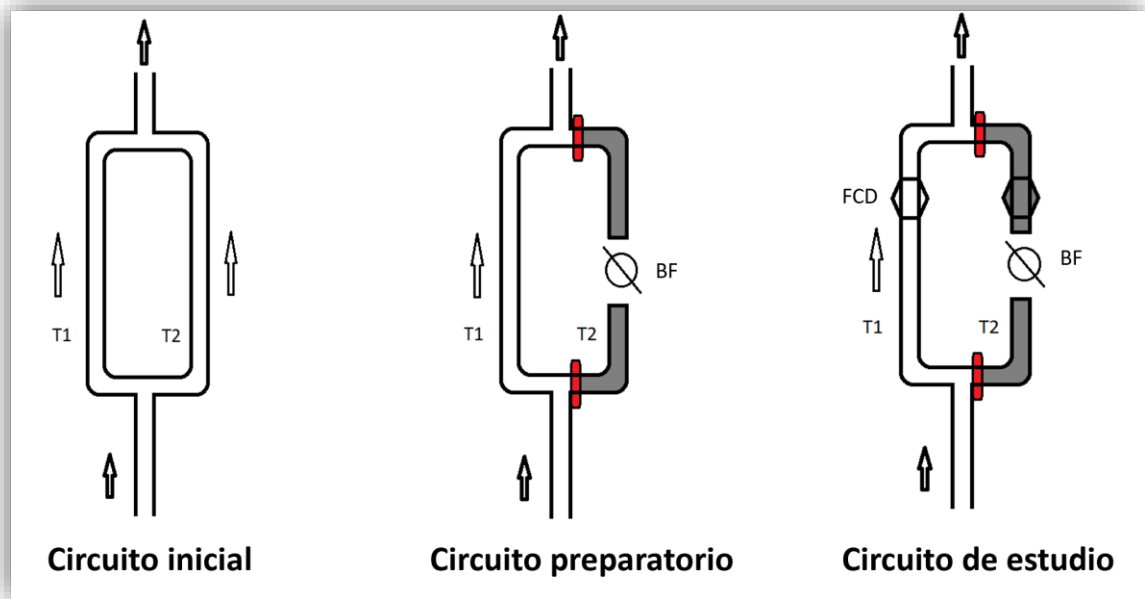


Figura 3.7. Esquema del circuito en la zona de estudio. La bifurcación de flujo se diseñó para estudiar el comportamiento del DPEr en el despliegue con y sin partículas en T1, antes de retirar el dispositivo con partículas en T2 y al retirarlo en T2. También se estudió el comportamiento del DPEr en el circuito preparatorio. BF=bloqueo de flujo, FCD= filtro de control distal.

Por otra parte, se decidió colocar los FCD después del despliegue del DPEr para evitar su contaminación por la manipulación durante dicha maniobra. Sólo entonces, tras la incorporación de los FCD en T1 (FCD-1) y en T2 (FCD-2), el circuito quedaba listo como **circuito de estudio** (figura 3.8). El FCD-1 captaría las partículas perdidas por el DPEr desplegado, mientras que el FCD-2 lo haría de las partículas perdidas durante su retirada. En un segundo tiempo, después de realizar las mediciones en la fase de captura, se activó el circuito T2, bloqueando el segmento T1 con *clamps*. Esta maniobra permitía desviar el flujo a través de un FCD libre de partículas y, por tanto, valorar cómo se modificaban los valores de flujo y gradiente de presión (ΔP) por efecto del DPEr tras la captación de partículas y, posteriormente, capturar las partículas perdidas durante su retirada (ver figura 3.8).

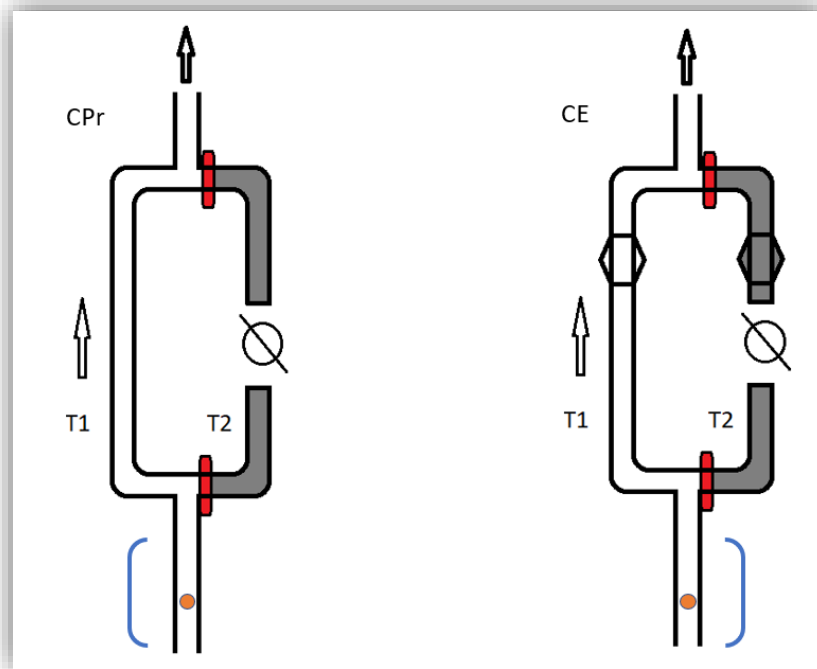


Figura 3.8. Circuito preparatorio y circuito de estudio. El círculo rojo representa la zona teórica donde se colocaría el DPEr. La resistencia antes de colocar el DPEr en la zona de estudio (representado con corchetes azules) fue de 0 URP. El hexágono representa el filtro de control distal de 100 μm , las barras rojas representan las zonas donde se colocaron las pinzas para bloquear el flujo. CPr= Circuito Preparatorio, CE= Circuito de Estudio.

3.3.2. Estabilización del sistema y relación flujo-presión

El circuito se diseñó para detectar con alta sensibilidad los cambios de flujo y presión debidos al aumento de la resistencia por efecto de la carga de partículas, uno de los objetivos principales de este estudio. Al inicio se ajustó el sistema hasta asegurar la estabilidad de los parámetros de temperatura, flujo, presión y frecuencia de impulso, utilizando para ello un volumen total de 376 mL y una presión basal de 41 mmHg (presión de llenado).

El circuito preparatorio demostró ser estable en los valores referidos, tal como se observa en la tabla 3.1.

Variable	DPEr1	DPEr2	DPEr3	DPEr4	TOTAL
	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
pma0 mmHg	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100 (0)
	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)
pmb0 mmHg	100 (0)	100 (0)	99,8 (0,42)	100 (0)	99,95 0,22)
	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)
psa0 mmHg	112 (0)	112 (0)	112 (0)	112 (0)	112 (0)
	112 (112- 112)	112 (112- 112)	112 (112- 112)	112 (112- 112)	112 (112- 112)
psb0 mmHg	112 (0)	112 (0)	112 (0)	112 (0)	112 (0)
	112 (112- 112)	112 (112- 112)	112 (112- 112)	112 (112- 112)	112 (112- 112)
pda0 mmHg	92 (0)	92 (0)	92 (0)	92 (0)	92 (0)
	92 (92- 92)	92 (92- 92)	92 (92- 92)	92 (92- 92)	92 (92- 92)
pdb0 mmHg	92 (0)	92 (0)	92 (0)	92 (0)	92 (0)
	92 (92- 92)	92 (92- 92)	92 (92- 92)	92 (92- 92)	92 (92- 92)
pmbeqfbasal	95 (0)	95 (0)	95 (0)	95 (0)	95 (0)
	95 (95- 95)	95 (95- 95)	95 (95- 95)	95 (95- 95)	95 (95- 95)

Tabla 3.1. Presiones controladas del circuito. pma0=presión media proximal, pmb0= presión media distal, psa0= presión sistólica proximal, psb0= presión sistólica distal, pda0= presión diastólica proximal, pdb0= presión diastólica distal, pmbeqfbasal= presión del circuito de estudio.

Para conocer la relación exacta entre flujo y presión en nuestro modelo, realizamos pruebas sucesivas con incremento del flujo desde 0 a 0,3 L/min. La presión inicial con flujo 0 fue de 41 mmHg dependiente del volumen de llenado, posición de la bomba a 70 cm del suelo y un sistema de infusión de SSF filtrado, conectado de forma permanente al circuito para reponer las posibles fugas de líquido durante el experimento. El resultado de las mediciones de presión y flujo se presentan en la tabla 3.2 y figura 3.9.

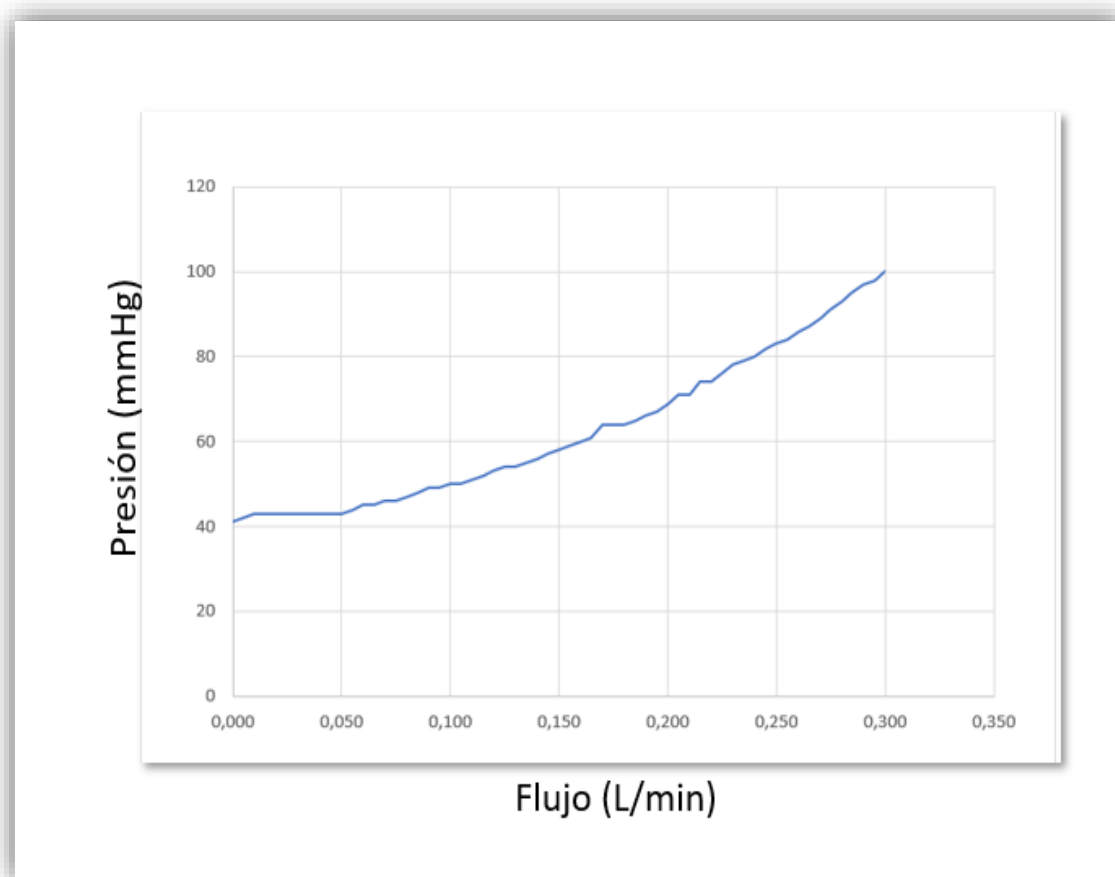


Figura 3.9. Relación entre la presión media en mmHg en el eje de ordenadas y el de flujo en L/min en el eje de abscisas.

Esta validación flujo/presión nos permitió obtener la presión media exacta correspondiente a cada valor de flujo, para poder calcular las resistencias del DPEr antes y durante la inyección de partículas.

En las condiciones basales la resistencia fue igual a 0 dado que no existía gradiente de presión entre las zonas de medición.

FLUJO L/MIN	PRESIÓN MMHG	FLUJO L/MIN	PRESIÓN MMHG
0,000	41	0,155	59
0,010	43	0,160	60
0,015	43	0,165	61
0,020	43	0,170	64
0,025	43	0,175	64
0,030	43	0,180	64
0,035	43	0,185	65
0,040	43	0,190	66
0,045	43	0,195	67
0,050	43	0,200	69
0,055	44	0,205	71
0,060	45	0,210	71
0,065	45	0,215	74
0,070	46	0,220	74
0,075	46	0,225	76
0,080	47	0,230	78
0,085	48	0,235	79
0,090	49	0,240	80
0,095	49	0,245	82
0,100	50	0,250	83
0,105	50	0,255	84
0,110	51	0,260	86
0,115	52	0,265	87
0,120	53	0,270	89
0,125	54	0,275	91
0,130	54	0,280	93
0,135	55	0,285	95
0,140	56	0,290	97
0,145	57	0,295	98
0,150	58	0,300	100

Tabla 3.2. Validación de la relación entre el flujo y la presión en la zona de estudio del modelo.

3.3.3. Validación de la estabilidad del circuito

Los parámetros del sistema se fijaron en los señalados en la tabla 3.3. Al funcionar inicialmente el circuito con el segmento bifurcado (CI) abierto, el flujo fue de 320 mL/min con una presión media (PM) de 100 mmHg. En el modo de circuito preparatorio (CPr), el flujo fue de 300 mL/min y se ajustó la PM en 100 mmHg, mientras que, en el circuito de estudio (CE), los parámetros fueron de 285 mL/min para el flujo y 95 mmHg para la PM. Los parámetros de flujo y presión para CI y CPr se ajustaron manualmente, para el CE los parámetros obtenidos fueron los del mismo sistema al incorporar el filtro de control distal (FCD) sin modificación manual. La disminución de flujo y PM en el CE se debe a la resistencia generada por el FCD (figura 3.10).

	PMA (mmHg)	PMB (mmHg)	Flujo (mL/min)	Flujo (mL/s)
CI: bifurcación circulante n=40	100	100	320	5,33
CP: circulación única T1 o T2 sin FCD n=40	100	100	300	5
CE: incorporación de FCD al CP n=40	95	95	285	4,75

Tabla 3.3. Flujos y presiones obtenidas según el tipo de circuito. El sistema demostró estabilidad para todas las pruebas. PMA= presión media proximal, PMB= presión media distal, CI= flujo del circuito inicial, CP= flujo del circuito preparatorio, CE= flujo del circuito de estudio, FCD= filtro de control distal de 100 μ m.

Se decidió no modificar el flujo del CE para poder observar los cambios en cada momento del experimento y no perder la referencia del flujo preparatorio. Estos cambios en el flujo fueron fundamentales para calcular las resistencias en cualquier fase de estudio. Para ajustar la PM del CPr se modificó la altura del reservorio, a fin de mantener los mismos parámetros (PM 100 mmHg, PS 112 mmHg y PD 92 mmHg). En el modo CE se colocó un filtro de control (FCD) de 100 μm distalmente a la zona de despliegue del dispositivo en T1 (FCD-1), y otro (FCD-2), para el estudio de las partículas liberadas durante su retirada.

El flujo del CE se consideró el de referencia para medir las resistencias generadas por los DPEr con el FCD. Dado que la presión media proximal fue 100 mmHg (PMA), y tras colocar el FCD disminuyó a 95 mmHg, la resistencia al flujo del FCD fue de 1 URP.

$$R = \frac{PMA - PMB}{mL/s} \rightarrow R = \frac{100 - 95}{5} \rightarrow R = 1URP$$

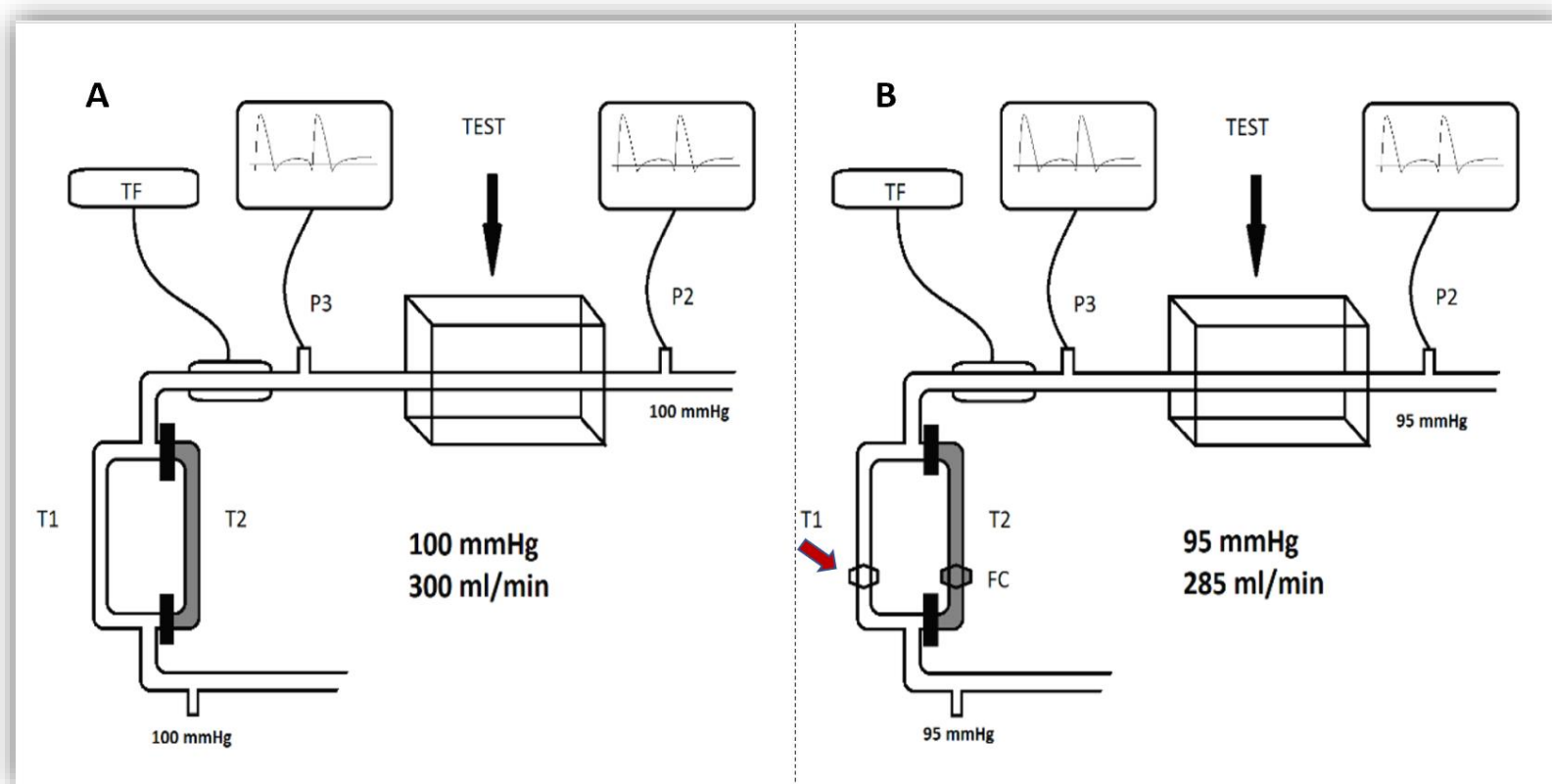


Figura 3.10. Estabilización del sistema. A: En el circuito preparatorio se estabilizaron los parámetros del sistema y sirvió para medir la resistencia del DPER sin partículas y sin la presencia de un FCD, B: en el circuito de estudio se estudiaron los cambios hemodinámicos producidos por el DPER sin partículas, con partículas y con su retirada. P2= sensor de presión proximal a la zona de estudio, P3= sensor de presión distal a la zona de estudio, TEST= zona de estudio, TF= transductor de flujo, T1 circuito para el estudio de eficacia de captura, T2= circuito para estudio de eficacia de recuperación, FC= filtro de control distal. DPER= dispositivo de protección embólica de red.

En el CE la presión media proximal (PMA) fue de 95 mmHg, con un flujo en la zona de estudio (FE) de 285 mL/min que equivale a 4,75 mL/s.

$$\text{Flujo en zona de estudio (FE)} = 285 \text{ mL/min} = 4,75 \text{ mL/s}$$

$$\text{Presión media proximal (PMA)} = 95 \text{ mmHg}$$

En la zona de estudio la resistencia fue 0:

$$R = \frac{95 - 95}{4,75} \rightarrow R = 0 \text{ URP}$$

Se demostró la estabilidad del sistema manteniendo los parámetros independientes de forma invariable durante todo el experimento (tabla 3.4).

	TEMP (°C)	FM	RPM	CI (L/min)	CP (L/min)	CE (L/min)	PMO (mmHg)	PMA (mmHg)
DPEr1 (n=10)	37	74	35	0,320	0,300	0,285	100	95
DPEr2 (n=10)	37	74	35	0,320	0,300	0,285	100	95
DPEr3 (n=10)	37	74	35	0,320	0,300	0,285	100	95
DPEr4 (n=10)	37	74	35	0,320	0,300	0,285	100	95
PROMEDIO (n=40)	37	74	35	0,320	0,300	0,285	100	95
DE	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 3.4. Parámetros basales del sistema. TEMP=temperatura en grados centígrados, FM=frecuencia media de impulso por minuto, RPM= revoluciones por minuto de la bomba de rodillo, CI= flujo del circuito inicial, CP= Flujo del circuito preparatorio, FE= Flujo del circuito de estudio, PMO= presión media de salida de bomba, PMA= presión media en la zona de estudio, DE= desviación estándar, DPEr: dispositivo de protección embólica de red.

El comportamiento de las presiones sistólicas y diastólicas tuvo un patrón similar a las presiones medias (tabla 3.5). Se comprobó la estabilidad de los parámetros en el sensor y distalmente a la zona de estudio.

	PSA (mmHg)	PSB (mmHg)	PDA (mmHg)	PDB (mmHg)
DPEr1 (n=10)	112	112	92	92
DPEr2 (n=10)	112	112	92	92
DPEr3 (n=10)	112	112	92	92
DPEr4 (n=10)	112	112	92	92
PROMEDIO (n=40)	112	112	92	92
DE	0	0	0	0

Tabla 3.5. Presiones sistólicas y diastólicas en mmHg del sistema. PSA= presión sistólica proximal a la zona de estudio, PSB= presión diastólica distal a la zona de estudio, PDA= presión diastólica proximal a la zona de estudio, PDB= presión diastólica distal a la zona de estudio.

Debido a que el transductor de flujo nos da un valor promedio que corresponde a la PM, para el análisis de las resistencias sólo se consideraron éstas en su cálculo.

3.4. Dispositivos de protección embólica de red (DPEr):

Se estudiaron 4 modelos de DPEr de uso habitual en intervenciones endovasculares en nuestro medio (figura 3.11). Sus características, así como el efecto en el DPER, fueron verificadas y contrastadas al final de cada experimento (ver análisis de imagen en resultados).

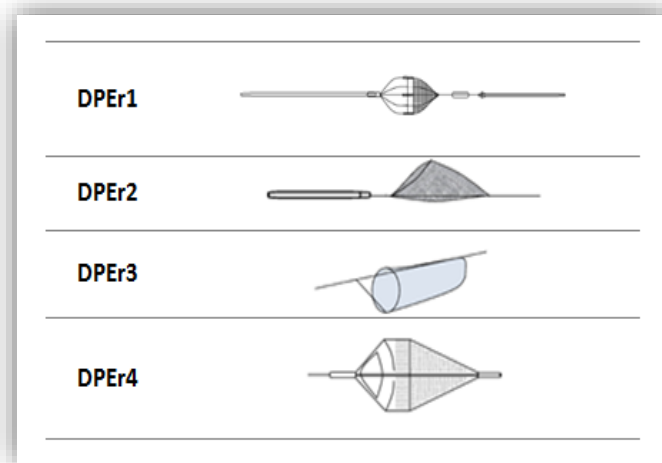


Figura 3.11. Dibujo esquemático de los 4 dispositivos.

3.4.1. DPEr1

Es un dispositivo en forma de paraguas simétrico, incorporado en una guía de 0,014" (0,36 mm) que lo atraviesa centralmente con guía distal de navegación (figura 3.12). El filtro consiste en una membrana de poliuretano cónica, de paredes convexas, que tiene poros de 100 μm , hasta un total aproximado de 1100 poros⁶⁸. La membrana está sujeta por 8 alambres de nitinol con marcas radiopacas con un sistema de apertura y cierre similar al de un paraguas. Existen en diámetros de 5mm a 8 mm, para vasos entre 3,5mm y 7,5 mm (tabla 3.6). Esta corta longitud, junto a la convexidad de sus paredes le conferiría mejor adaptabilidad a la curvatura de los vasos ya que requiere una zona de vaso recta de 15,4 mm para su adecuado despliegue. El volumen total calculado de la cesta desplegada es de unos 0,07 mL (70 mm³). El procedimiento de liberación es mediante retracción manual del catéter (*pull back*).

Para nuestro estudio se utilizaron filtros de 6 mm adaptables a 5,5 mm de diámetro. El catéter portador es de intercambio rápido con un perfil de cruce de 3,2 Fr. El kit comercial del DPEr1 viene con un dispositivo de torsión (*torque*) que permite asegurar la posición de la guía al catéter portador mientras se avanza el dispositivo por el introductor. El catéter para su retirada viene en una bolsa independiente y tiene un perfil de cruce de 5,2 Fr con sistema de intercambio rápido, además, su porción proximal está reforzada con un alambre de acero para mejorar el empuje¹¹¹.

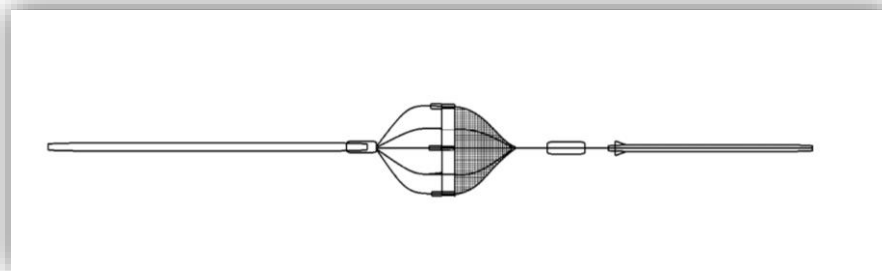


Figura 3.12. Esquema del dispositivo DPEr1

Tamaño nominal del DPEr1	Tamaño recomendado del vaso
4,0 mm	3 mm a \leq 3,5 mm
5,0 mm	3,5 mm a \leq 4,5 mm
6,0 mm	4,5 mm a \leq 5,5 mm
7,0 mm	5,5 mm a \leq 6,5 mm
8,0 mm	6,5 mm a \leq 7,5 mm

Tabla 3.6. Recomendación de tamaños del DPEr1 según el diámetro interno del vaso¹¹². DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

3.4.2. DPEr2

Es un filtro de tipo “cono asimétrico”, con sujeción a una guía paracentral de 0,014” y punta flexible distal de 1,2 cm para navegación intravascular (figura 3.13). Este DPEr tiene libertad de movimiento circular en 360° y longitudinal de unos 10 mm. Es el único dispositivo diseñado para permitir cualquier tipo de guía desde 0,014” hasta 0,018”. En este caso se trata de una red de filamentos de nitinol, entrecruzados en forma de malla, que dejan espacios romboidales entre 70 y 200 μ m según la casa comercial. El filtro, que en su base va sujeto a un anillo elíptico de nitinol, incorpora un recubrimiento de heparina para mantener la permeabilidad durante su despliegue.

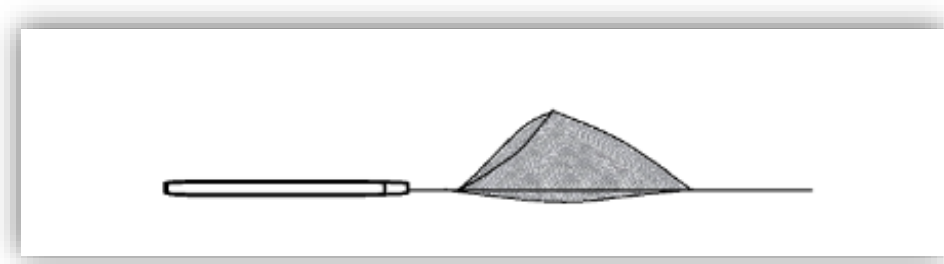


Figura 13. Dibujo esquemático del DPEr2.

El catéter de liberación tiene doble extremo, uno de despliegue y otro para su retirada. Tiene además un canal de paso para una guía primaria de 0,014" o 0,018" de libre elección, con un sistema de intercambio rápido y un perfil de cruce de 3,06 Fr. Una vez en su sitio, se empuja el DPEr para colocarlo en la zona seleccionada. Para el diámetro de nuestro experimento de 5,5 mm el tamaño recomendado fue de 6mm (para diámetros entre 4,5 mm a 6 mm) o de 7 mm (para diámetros entre 5,5 mm a 7 mm), en este caso solo se ha usado el de 6 mm (tabla 3.7). La liberación del DPEr se realiza con la retracción manual del catéter manteniendo la guía fija (*pull back*). El catéter de retirada es el extremo proximal del mismo catéter de liberación, con un perfil de 4,2 Fr. La casa comercial propone 2 métodos de retirada, la retirada parcial o total, siempre que el anillo que lo sujeta esté completamente dentro de la vaina de retirada. El filtro colocarse al menos 3 cm distal a la lesión, aunque es recomendable que se realice en un segmento de arteria carótida interna sana entre 4-5 cm distales a la lesión¹¹³.

Diámetro del vaso (mm)	Tamaño del DPEr (mm)	Guía principal en pulgadas (mm)	Diámetro interno de introductor o catéter guía recomendado en pulgadas (mm)
2 - 3	2	0,014-0,018 (0,355 – 0,457)	0,066 (1,676)
3,1 - 4	4	0,014-0,018 (0,355 – 0,457)	0,066 (1,676)
4,1 - 5	5	0,014-0,018 (0,355 – 0,457)	0,066 (1,676)
4,5 - 6	6	0,014-0,018 (0,355 – 0,457)	0,066 (1,676)
5,5 - 7	7	0,014-0,018 (0,355 – 0,457)	0,066 (1,676)

Tabla 3.7. Diámetros del DPEr2 recomendados según el diámetro del vaso¹¹³. DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

3.4.3. DPEr3

Dispositivo tipo cesta o bolsa asimétrica con guía paracentral de 0,014", su punta distal flexible facilita su navegabilidad (figura 3.14). En su base está unido a un anillo de nitinol suspendido que permite el giro de la cesta en 360°, de esta forma mejora su posicionamiento en anatomías tortuosas, dicho anillo tiene además un brazo de sujeción. El sistema de filtración consiste en una membrana de poliuretano perforada en su mitad distal con poros de 110 µm. Se dispensa en una medida única, montado en un anillo de 5,5 mm de diámetro, para vasos comprendidos entre 3,5 mm y 5,5 mm. La liberación del DPEr se realiza mediante la retracción manual del catéter manteniendo la guía fija (*pull back*). El dispositivo dispone de un catéter portador con un sistema de intercambio rápido de guía y perfil de cruce de 3,2 Fr. A su vez, el catéter de retirada tiene un perfil de 4 Fr (1,3 mm o 0,052"). Se recomienda la liberación del filtro liberarse al menos 2 cm distalmente a la lesión en una zona segura de al menos 3 cm de longitud^{14,114}.

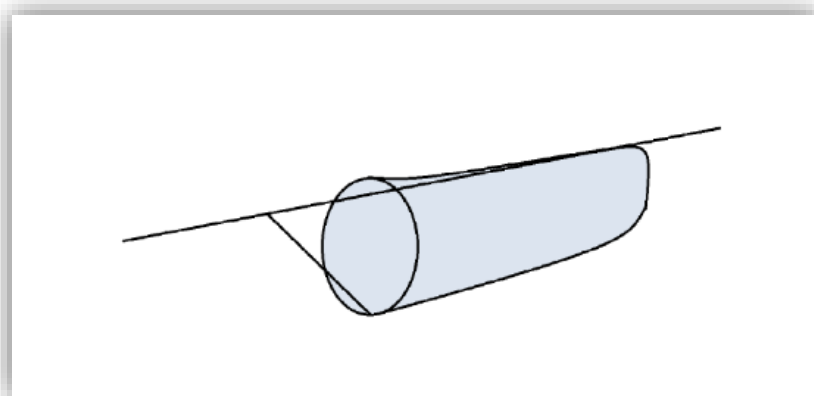


Figura 3.14. Dibujo esquemático del DPEr3.

3.4.4. DPEr4

Filtro cónico simétrico con guía central de acero de 0,014", cubierta de politetrafluoroetileno (PTFE) con una punta flexible de 3 cm para facilitar su navegación sin lesionar el endotelio vascular (figura 3.15). El filtro es una membrana de *nylon* con poros de 120 µm enmarcada en alambres de nitinol. Hay comercializados dos tamaños, uno pequeño para vasos entre 2,5 a 4,8 mm y otro mayor, para diámetros comprendidos entre 4,0 mm y 7,0 mm (tabla 3.8). Su guía tiene un anillo fijo en la punta de 0,019" para impedir la migración distal del filtro. La guía central tiene libertad de movimiento longitudinal, lo que permite utilizarla como guía primaria de cruce para, posteriormente, colocar el filtro con su catéter portador, ya que es el único sistema que cuenta con un empujador para su liberación. El filtro tiene un eje libre de giro de 360° facilitando su posicionamiento en curvaturas difíciles o paredes enfermas. El perfil de cruce depende del tamaño del filtro escogido. En nuestro caso, elegimos el grande con un perfil de cruce de 0,0415" (1,05 mm). Se recomienda al menos 3 cm de longitud adecuada para su liberación. El catéter para su retirada es *monorail* de rápido intercambio, con un diámetro externo máximo del extremo distal de 0,067" (1,7mm). En su porción proximal el catéter de liberación tiene un refuerzo de acero que aporta un mejor empuje. La retirada puede ser total o parcial, dejando una parte de la membrana fuera del catéter, pero siempre asegurando que la totalidad del anillo principal se encuentre dentro del msmo¹¹⁵.

Tamaño	Diámetro del vaso	Perfil de cruce portador	Perfil de cruce del DPEr	Diámetro externo recuperador	Diámetro del DPEr
Pequeño	2,5 - 4,8 mm	0,0365" (0,92 mm)	0,787" (2 mm)	0,067" (1,7 mm)	5,0 mm
Grande	4,0 - 7,0 mm	0,0415" (1,05 mm)	0,787" (2 mm)	0,067" (1,7 mm)	7,2 mm

Tabla 3.8. Características del DPEr4 en sus 2 tamaños¹¹⁵. DPEr= dispositivo de protección embólica de red., "= pulgadas.

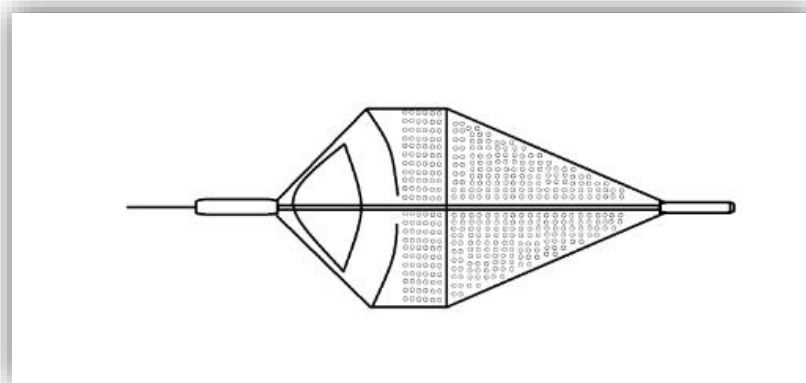


Figura 3.15. Dibujo esquemático del DPER4.

3.5. Definición de variables

Se utilizaron variables de flujo, presión, resistencia y eficacia.

3.5.1. Variables de flujo

La mayoría de las variables de flujo se obtuvieron de forma directa con los sensores, tal y como se muestran en la tabla 3.9.

Clave de Variable	Descripción
f0	Flujo del circuito preparatorio (300 mL/min)
fbasal	Flujo del circuito de estudio (285 mL/min)
f0dper	Flujo distal al DPER desplegado en el circuito preparatorio en T1
f0dper_ft1	Flujo distal al DPER desplegado en el circuito de estudio en T1
f1	Flujo distal al DPER al minuto 1 tras inyección de partículas en T1
f5	Flujo distal al DPER al minuto 5 tras la inyección de partículas en T1
f10	Flujo distal al DPER al minuto 10 tras la inyección de partículas en T1
frec_pre	Flujo distal al DPER antes de retirar el dispositivo en T2
frec_post	Flujo del circuito tras retirar el DPER en T2

Tabla 3.9. Variables de cálculo directo.

Para el cálculo de diferencias de flujo y porcentajes se utilizaron las variables de la tabla 3.10. Las fórmulas se explican en el apartado de medición y cálculo de flujos.

Clave de Variable	Descripción
cfsp	Caída de flujo distal al DPEr sin partículas
cfsp_2	Porcentaje de caída de flujo distal al DPEr sin partículas
cfcp	Caída de flujo distal al DPEr con partículas
cfcp_2	Porcentaje de caída de flujo distal al DPEr con partículas
cfdpercp	Caída de flujo DPEr debido a las partículas 140 μm a partir del flujo del DPEr desplegado
cfdpercp_2	Porcentaje de caída de flujo distal al DPEr debido a las partículas 140 μm a partir del flujo del DPEr desplegado

Tabla 3.10. Variables de cálculo indirecto para la diferencia de flujo antes y después de la inyección de partículas.

3.5.2. Variables de presión

Los sensores ubicados en el sector proximal al DPEr (zona de estudio), distal al DPEr y de retorno prerreservorio midieron las variables de presión. Se registraron presiones sistólicas, diastólicas y medias. Las presiones de salida de bomba y prerreservorio se utilizaron para comprobar la estabilidad del sistema. No se usaron para el cálculo de resistencias; éstas se determinaron a partir de la presión media distal al DPEr. Las distintas variables que aparecen descritas en la tabla 3.11.

Clave de Variable	Descripción
pma0	PM proximal del circuito preparatorio
pmb0	PM de retorno prereservorio en el circuito preparatorio
psa0	PS proximal del circuito preparatorio
psb0	PS de retorno prereservorio en el circuito preparatorio
pda0	PD proximal del circuito preparatorio
pdb0	PD de retorno prereservorio en el circuito preparatorio
pma0dper	PM proximal con DPEr desplegado en el circuito preparatorio
pmb0dper	PM de retorno prereservorio en el circuito preparatorio
pmbeqfbasal	PM de referencia en la zona de estudio
pmbeqf0dper	PM distal al DPEr desplegado en el circuito preparatorio
pmbeqf0dper_ft	PM distal al DPEr desplegado en el circuito de estudio
pma0deper_ft	PM proximal en el circuito de estudio
pmb0dper_ft	PM de retorno prereservorio en el circuito de estudio
pma1	PM proximal en el minuto 1 tras la inyección de partículas
pmb1	PM de retorno prereservorio al minuto 1 tras la inyección de partículas
pma5	PM proximal al minuto 5 tras la inyección de partículas
pmb5	PM de retorno prereservorio al minuto 5 tras la inyección de partículas
pma10	PM proximal al minuto 10 tras la inyección de partículas
pmb10	PM de retorno prereservorio al minuto 10 tras la inyección
Pmarec	PM proximal tras recuperar el DPEr
Pmbrec	PM de retorno prereservorio tras recuperar el DPEr
psa0dper	PS proximal con DPEr desplegado en el circuito preparatorio
psb0dper	PS de retorno prereservorio con DPEr desplegado en el circuito preparatorio
psa0dper_ft100	PS proximal con DPEr desplegado en el circuito de estudio
psb0dper_ft100	PS de retorno prereservorio con el DPEr desplegado en el circuito de estudio
psa1	PS proximal al minuto de la inyección de partículas
psb1	PS de retorno prereservorio al minuto de la inyección de partículas
psa5	PS proximal a los 5 minutos de la inyección de partículas
psb5	PS de retorno prereservorio a los 5 minutos de la inyección de partículas
psa10	PS proximal a los 10 minutos de la inyección de partículas
psb10	PS de retorno prereservorio a los 10 minutos de la inyección de partículas

psarec	PS proximal tras la recuperación de DPER
psbrec	PS de retorno prerreservorio tras la recuperación de DPER
pda0dper	PD proximal con DPER desplegado en el circuito preparatorio
pdb0dper	PS de retorno prerreservorio con DPER desplegado en el circuito preparatorio
pda0dper_ft	PD proximal con DPER desplegado en el circuito de estudio
pdb0dper_ft	PD de retorno prerreservorio con DPER desplegado en el circuito de estudio
pda1	PD proximal al minuto 1 de inyección de partículas
pdb1	PD de retorno prerreservorio al minuto 1 de inyección de partículas
pda5	PD proximal al minuto 5 de inyección de partículas
pdb5	PD de retorno prerreservorio al minuto 5 de inyección de partículas
pda10	PD proximal al minuto 10 de inyección de partículas
pdb10	PD de retorno prerreservorio al minuto 10 de inyección de partículas
pdarec	PD proximal tras la recuperación del DPER
pdbrec	PD de retorno prerreservorio tras la recuperación del DPER
peqf10	PM distal al DPER con partículas en el minuto 10 de la inyección de partículas
peqfrec_pre	PM en la zona de estudio antes de la recuperación de DPER
peqfpost_rec	PM del circuito en la zona de estudio tras la recuperación del DPER

Tabla 3.11. Variables de presión de medición directa. PM= presión media, PS= presión sistólica, PD= presión diastólica, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

También se utilizaron variables de medición indirecta para el cálculo de diferencias de presión en valores absolutos y relativos mediante fórmulas. Las variables se describen en la tabla 3.12 y las fórmulas se explican en la sección de medición de cálculos y presiones.

Clave de Variable	Descripción
dpmdper	Diferencia de PM al colocar el DPEr en el circuito preparatorio.
dpmdper_ft_100	Diferencia de PM al colocar el DPEr en el circuito de estudio.
dpmdper_post_part	Diferencia de PM tras la inyección de partículas con respecto al circuito de estudio.
dpmdper_pre_post_part	Diferencia de PM tras la inyección de partículas con respecto a la PM del DPEr sin partículas. Representa la influencia de las partículas en los cambios de PM.
dpmdper_2	Diferencia porcentual de PM pre y post DPEr con respecto a la PM del circuito de estudio.
dpmdper_post_part_2	Diferencia porcentual de PM post inyección de partículas con respecto a la PM del circuito de estudio.
dpmdper_pre_post_part_2	Diferencia porcentual de PM tras la inyección de partículas con respecto a la PM del DPEr sin partículas. Representa la influencia de las partículas en los cambios de PM.

Tabla 3.12. Variables indirectas de presión. PS= presión sistólica, PD= presión diastólica, PM= presión media, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

3.5.3. Variables de resistencia

Las variables de resistencia se muestran en la tabla 3.13. Las fórmulas se explican en la sección de medición y cálculo de resistencias.

Clave de Variable	Descripción
urpdper	Resistencia al flujo del DPER en el circuito preparatorio
urpdper_ft	Resistencia al flujo del DPER en el circuito de estudio
urpdpercp	Resistencia al flujo del DPER después de la inyección de partículas.
urp_solo_part	Resistencia al flujo del DPER debido a las partículas
urpdif	Incremento de diferencia de resistencia al flujo post inyección de partículas con respecto al DPER respectivo
urpdif_2	Fracción de incremento de resistencia al flujo debido a las partículas
urp10	Resistencia al flujo del DPER al minuto 10 del experimento
urp_pos_rec	Resistencia del circuito después de retirar el DPER

Tabla 3.13. Variables de resistencia. DPER= dispositivo de protección embólica de red.

3.5.4. Variables de eficacia

Las variables de estudio cuyos valores se detectaron de forma directa por el contador de partículas se muestran en la tabla 3.14. Las variables para conocer el número y comportamiento de las partículas fugadas se exponen en la tabla 3.15. Su cálculo fue indirecto, las fórmulas se detallan en el apartado de medición y cálculo de eficacia.

Clave de Variable	Descripción
n_carga_140	Número de partículas detectadas en el canal 140
n_carga_100_150	Número de partículas detectadas en el canal 100_150
n_carga_total	Número total de partículas detectadas por el CP
t1_140	Número de partículas detectadas en el canal 140 por el CP en T1 + partículas atrapadas en el FCD contadas al microscopio óptico. Son las partículas que escapan al DPER abierto
t1_100_150	Número de partículas detectadas en el canal 100_150 por el CP en T1 + partículas atrapadas en el FCD contadas al microscopio óptico. Son las partículas que escapan al DPER abierto
t2_140	Número de partículas detectadas en el canal 140 por el CP en T2 + partículas atrapadas en el FCD contadas al microscopio óptico. Son las partículas que escapan durante la retirada del DPER
t2_100_150	Número de partículas detectadas en el canal 100_150 por el CP en T2 + partículas atrapadas en el FCD contadas al microscopio óptico. Son las partículas que escapan durante la retirada del DPER
t1t2_100_150	Número total de partículas que fugan del DPER detectadas en el canal 100_150. Es la suma de las partículas perdidas en T1 y T2
t1t2_140	Número total de partículas que fugan del DPER detectadas en el canal 140. Es la suma de las partículas perdidas en T1 y T2

Tabla 3.14. Variables por medición directa. DPER= dispositivo de protección embólica de red, CP= contador de partículas, T1= circuito para la inyección de partículas, T2= circuito para la retirada del dispositivo, DPER= dispositivo de protección embólica de red, TTD= todos los tamaños detectados.

Para el cálculo de eficacia los valores principales fueron los detectados en el canal 140, se analizaron además los registrados en el canal 100_150 como control. También se analizaron los valores de todas las partículas detectadas para controlar la sensibilidad del contador de partículas, la calidad del fluido y la presencia de contaminantes ambientales.

Clave de Variable	Descripción
rsp_140	Ratio de pérdida de partículas en el canal 140. Relación de partículas perdidas en T2 por cada partícula perdida en T1. Es una medida de eficacia del catéter de recuperación para su propio dispositivo.
rsp_100_150	Ratio de pérdida de partículas en el canal 100_150. Relación de partículas perdidas en T2 por cada partícula perdida en T1. Es una medida de eficacia del catéter de recuperación para su propio dispositivo.
frac_npf_140	Fracción de partículas perdidas en T2 detectadas en el canal 140. Es la fracción de partículas de 140 que fugan del DPER durante la recuperación con respecto al total de partículas capturadas en T1.
npr1_140	Número de partículas retenidas por el DPER para el canal 140 en T1.
npr2_140	Número de partículas retenidas por el DPER detectadas en el canal 140 al final del experimento.
npr1_100_150	Número de partículas retenidas por el DPER en T1 detectadas en el canal 100_150.
npr2_100_150	Número de partículas retenidas por el DPER para las partículas detectadas en el canal 100_150 al final del experimento.
npf_140	Número de partículas perdidas en T2 detectadas en el canal 140. Son las partículas que fugan durante la recuperación del DPER.
npf_100_150	Número de partículas perdidas en T2 detectadas en el canal 100_150. Son las partículas que fugan durante la recuperación del DPER.

Tabla 3.15. Variables de fuga y retención de partículas. DPER= dispositivo de protección embólica de red, CP= contador de partículas, T1= circuito para la inyección de partículas, T2= circuito para la retirada del dispositivo, TTD= todos los tamaños detectados.

Se utilizaron, además, variables de **eficacia de captura, eficacia de retirada y eficacia total** (tabla 3.16). Las fórmulas utilizadas en su cálculo se explican en la sección de medición y cálculo de eficacia.

Clave de Variable	Descripción
ec_140	Eficacia de captura en T1 utilizando para el cálculo los valores obtenidos en el canal 140.
ec100_150	Eficacia de captura en T1, utilizando para el cálculo los valores obtenidos en el canal 100_150.
et_140	Eficacia total acumulada de captura y recuperación para las partículas detectadas en el canal 140. Es la capacidad del DPEr de recuperar partículas medidas en el canal 140 durante todo el experimento.
et_100_150	Eficacia total acumulada de captura y recuperación para las partículas detectadas en el canal 100_150. Es la capacidad del DPEr de recuperar partículas medidas en el canal 100_150 durante todo el experimento.
dif_etic_140	Diferencia de eficacia entre el despliegue y la retirada del DPEr en el canal 140
r_beta_140	Razón β medida en el canal 140. Es la relación entre las partículas inyectadas que quedan atrapadas por el DPEr durante el despliegue comparada con las partículas detectadas al otro lado del dispositivo
r_beta_final_140	Razón β final medida en el canal 140. Es la relación entre las partículas inyectadas que son capturadas por el DPEr después de su retirada comparada con las partículas que escaparon al dispositivo.

Tabla 3.16. Variables de eficacia. DPEr= dispositivo de protección embólica de red, CP= contador de partículas, T1= circuito para la inyección de partículas, T2= circuito para la retirada del dispositivo, TTD= todos los tamaños detectados.

Además, y a diferencia de otros estudios revisados, se calculó la **razón beta (β)** de todos los dispositivos analizados. Éste es un parámetro comúnmente utilizado para la medición de eficiencia de filtros en cualquier fluido y determina la capacidad de remover partículas no deseadas en un medio, es de uso habitual en filtros de microbiología. Una razón β de 10, por ejemplo, significa una eficiencia del 90% de capturar las partículas para las que está diseñado, visto de otra forma habrán 10 partículas antes del filtro por cada partícula que escape al mismo¹¹⁶. La eficiencia en la captación de las 1600 de la carga utilizada en nuestros experimentos, para distintos valores de razón β , permiten realizar una evaluación y comparación rápida entre filtros (tabla 3.17).

Razón β_x	Eficiencia	# antes del filtro	# después del filtro
2	50%	1.600	800
4	75%	1.600	400
10	90%	1.600	160
20	95%	1.600	80
40	97,5%	1.600	40
50	98%	1.600	32
80	98,75%	1.600	20
160	99,375%	1.600	10
200	99,2%	1.600	13
300	99,3%	1.600	11
50.000	99,999%	1.600	1

Tabla 3.17. Tabla estimada de razón β de un tamaño de partícula X para una inyección de carga estimada de 1600 partículas.

3.6. Medición de Partículas

Se utilizó el medidor de partículas PAMAS S4031 (Partikelmess-und Analysesysteme, Alemania), el cual es un sistema portátil de contabilización de impurezas para líquidos, de amplio uso en valoración de aguas potables, residuales, líquidos orgánicos, fluidos corrosivos o aceites industriales (figura 3.15). Dispone de sensores láser con celdas volumétricas que garantizan una gran precisión, resolución e información estadística. Las condiciones de medida se pueden configurar según las necesidades en un rango de 2- 200 μm ampliable a 400 μm . El equipo está diseñado para contar partículas de dos maneras:

- a) Con el circuito cerrado y en funcionamiento, con las constantes conocidas y ya mencionadas, mediante aspirado de un volumen determinado por unidad de tiempo previamente configurado. Este modo se denomina *contabilización en línea*.

- b) A partir de una dilución determinada, el experimentador puede hacer una contabilización de partículas en cualquier momento, sin necesidad de estar el circuito en funcionamiento. Este modo se conoce como *contabilización por muestreo*.

En nuestro caso, después de realizar varios ensayos con los dos tipos de medición (ver selección de partículas, trazabilidad y carga de inyección), se decidió realizar la **detección directa en línea**. Tanto para la inyección de la carga como para la detección de las partículas perdidas en T1 y T2, todo el fluido con partículas pasó por el contador de forma monitorizada, en el caso de la introducción de carga, las partículas pasaron desde una jeringa conectada a un circuito de SSF ultrafiltrado dentro del CP, para luego entrar en el circuito principal a través de un puerto unos 70 cm antes del filtro; para la detección de pérdidas, los segmentos T1 y T2 se conectaron a un circuito de flujo invertido con SSF ultrafiltrado diseñado para tal efecto, adaptado al circuito del DP, de esta forma, se mantuvo el paso de microesferas hasta que se comprobó que habían pasado todas, es decir cuando ya no existían detecciones. Además, para validar la pureza del fluido circulante por el modelo, antes de cada experimento se realizó contabilización en línea de volúmenes de 3 mL extraídos directamente del circuito, desde el puerto para la introducción del material embólico.

El sensor del CP se calibró previamente con un testigo de esferas de látex acorde a las normas ISO 21501. Sus resultados son reproducibles con alta precisión. Puede medir hasta 24.000 partículas por mL de una muestra aspirada a un flujo de 10 mL/min gracias a su bomba de pistón cerámico con control constante de flujo. Es capaz de almacenar datos de más de 4000 medidas y permite la transferencia de datos a 8 bit, en código ASCII, a través de un puerto USB (57.600 baudios). El *error de coincidencia*, la probabilidad de que se solapen más de una partícula en la misma sombra generada por el láser, es de 7,8%. La *repetibilidad* es una propiedad específica para estos equipos y consiste en el coeficiente diferencial para obtener una misma medición en iguales condiciones, para este modelo es de $\pm 5,5\%$ para todas las medidas con más de 1000 cuentas, cumpliendo así la norma ISO 11171 que limita el coeficiente diferencial para estos dispositivos.



Figura 3.16. Medidor de partículas S4031 PAMAS.

Los datos transferidos se administran mediante el programa *PMA Software* versión 2.x (Partikelmess-und Analysesysteme, Alemania) que permite el análisis del número, tamaño y distribución de partículas. La muestra es aspirada por una bomba incorporada con un flujo continuo de 10 mL/min. Para evitar la contaminación en la contabilización, se introducían inicialmente 10 mL (60 s) de SSF ultrafiltrado, posteriormente se realizó la contabilización por muestreo o en línea según el momento del experimento (figura 3.17). Las mediciones de carga, T1 y T2 fueron contabilizaciones por medición directa, es decir, que todas partículas estaban contenidas en un circuito con SSF ultrafiltrado diseñado para ello; se programaron 2 mediciones para asegurar que todas las partículas habían pasado por el CP.

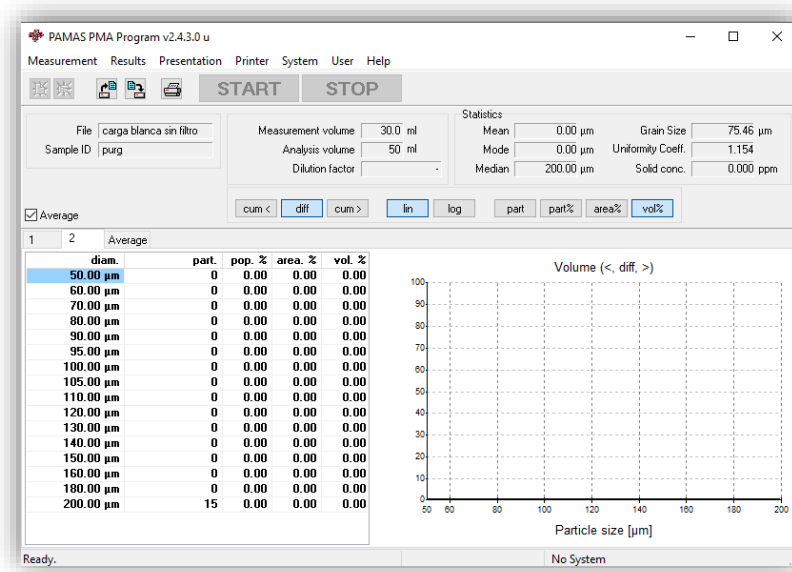


Figura 3.17. Configuración de la detección de partículas en 16 canales de medición obtenida con el programa PMA Software. Resultado de la prueba en línea para comprobar la limpieza del fluido circulante con los parámetros basales, se observa ausencia de contaminación tras 5 mediciones.

La contabilización en línea se utilizó para comprobar la limpieza del fluido conectado directamente al sistema y en funcionamiento. Se programó el contador de partículas (CP) para aspirar 5 muestras de 3 mL con pausas de 2 segundos como se observa en la tabla 3.18.

	Pausa 1 (s)	Pausa 2 (s)	Volumen (mL)	Número	Pausa 3 (s)	Tiempo total (s)	Volumen total (mL)
Comprobación de pureza	60	4	3	5	2	154	64
Introducción de carga	60	4	50	2	2	664	276
Análisis de partículas T1	60	4	200	2	2	1.026	427
Análisis de partículas T2	60	4	200	2	2	1.026	427

Tabla 3.18. Programación de mediciones en el contador de partículas. La pausa 1 es el tiempo circulante de agua ultrafiltrada sin medición, la pausa 2 es el tiempo que separa la medición principal de la de lavado, el volumen de muestra es la cantidad de líquido que pasa por el contador, la pausa 3 es el tiempo que aspira la máquina al final de la contabilización y el volumen total es la cantidad total de líquido aspirado. s= segundos, T1= fase de despliegue del DPEr, T2= fase de retirada del DPEr.

3.6.1. Canales de medición

El CP se puede configurar para detectar hasta 32 rangos de tamaños diferentes de partículas, denominados *canales de medición* (figura 3.18). Cada canal se ajustó según las necesidades del experimento, para detectar todas las partículas entre su tamaño y el siguiente canal de medición. En este caso, al tratarse de partículas perfectamente esféricas el canal se correspondió con gran exactitud al del diámetro nominal de las partículas. Se configuraron 12 canales de medición. El tamaño de los canales de medición se decidió tomando en cuenta la mayor sensibilidad para la detección de partículas de 140 μm , a partir de esa medida se escogieron tamaños sucesivos con un valor mínimo de 50 μm y máximo de 200 μm .

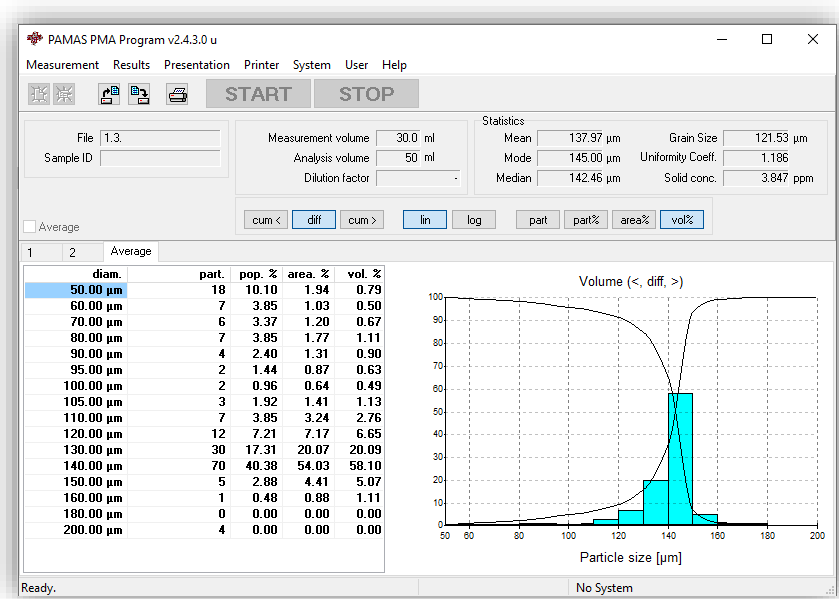


Figura 3.18. Canales de medición del contador de partículas. Se aprecia cómo el valor se concentra principalmente en el canal 140. En la gráfica de la derecha se observa cómo el canal 100_150 detecta la mayor concentración de valores de la prueba, la línea descendente de izquierda a derecha representa la concentración acumulada de volumen total de partículas de mayor a menor y la línea ascendente es la concentración total acumulada de volumen de partículas de menor a mayor obtenida con el programa PMA Software.

Dentro de cada canal se detectan los tamaños desde el nominal hasta el siguiente con un error de $\pm 5 \mu\text{m}$, de esta forma, el **canal 140**, fue capaz de detectar todas aquellas microesferas con un rango entre $\geq 140 \mu\text{m} \pm 5 \mu\text{m}$ y $149 \pm 5 \mu\text{m}$ (figura 3.19-A). El **canal**

100_150 se utilizó como medida de control en el caso de que partículas de 140 μm escapen al canal 140 y como variable de contraste en el análisis estadístico. Como se puede apreciar en las figuras 3.36 y 3.37, en una prueba determinada en el canal 140 se detectaron el $56,5\% \pm 8,6\%$ de valores y en el 100_150 el $88,9\% \pm 8,6\%$. Los valores fuera del canal 100_150 fueron escasos y no se consideraron para el análisis de eficacia (figura 3.19-B).



Figura 3.19. Concentración de valores detectados en el canal 140 (A) y el canal 100_150 (B). El tamaño medio de las partículas detectadas fue de 139,43 μm . El canal 100_150 nos sirvió como medida de control. Imagen obtenida con el programa PMA Software.

Finalmente, se registraron **todos los tamaños detectados** (TTD) de partículas como control de la calidad de pureza del fluido y detección de contaminación por aire, turbulencias o partículas ambientales. Durante la experimentación se observó que el canal 200 era muy sensible a la contaminación (figura 3.20) por lo que sus valores se suprimieron de los totales.

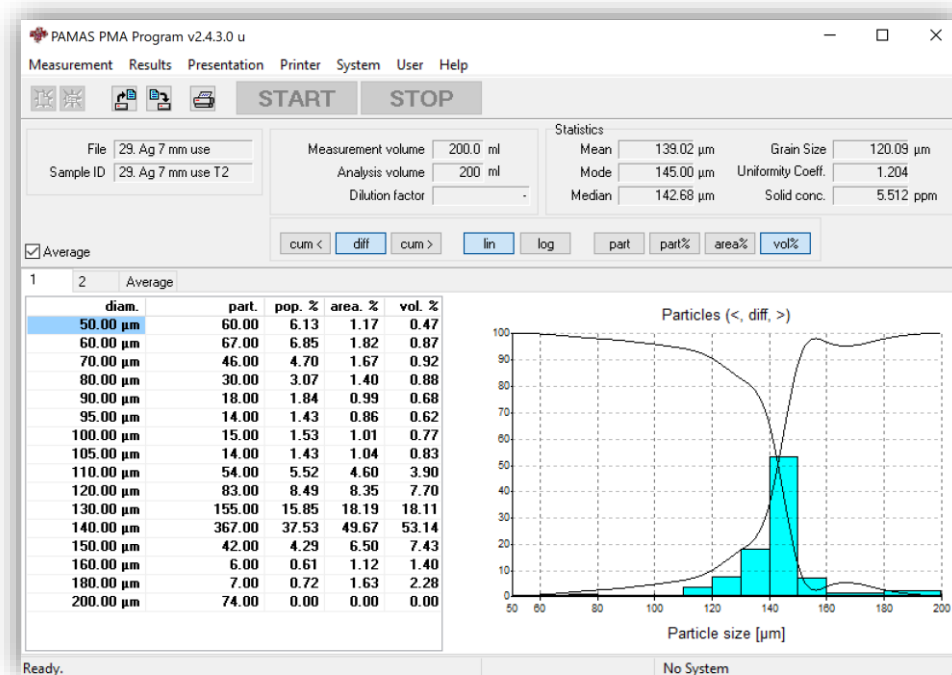


Figura 3.20. Ejemplo de contaminación por aire detectado en el canal 200. Se observa como a partir del canal 140 el número de partículas detectadas disminuye progresivamente hasta 7 en el canal 180, sin embargo, en el canal 200 aumentó a 74. En la gráfica de la derecha se observa cómo el canal 100_150 detecta la mayor concentración de partículas de la prueba, las columnas representan el volumen porcentual que ocupan las partículas por tamaños, la línea descendente de izquierda a derecha representa la concentración acumulada de volumen total de partículas de mayor a menor y la línea ascendente es la concentración total acumulada de volumen de partículas de menor a mayor obtenida con el programa PMA Software.

3.6.2. Selección de partículas, trazabilidad y carga de inyección

Inicialmente se estudiaron varios tipos de partículas con un tamaño de entre 120 µm y 200 µm que permitiesen evaluar a todos los dispositivos en sus mejores condiciones de capacidad de captura, se analizó además la fiabilidad de trazabilidad de las mismas, requisito fundamental para el mejor uso del CP.

Se comparó la trazabilidad del tipo de partículas en varias muestras. Inicialmente se utilizó una muestra de micro fragmentos de látex, con tamaño variable desconocido, en una dispersión al 2% de su volumen realizada en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. La muestra se obtuvo diluyendo 1 mL en un vaso de precipitado de 100 mL, manteniendo la dispersión durante la aspiración hacia el CP con un agitador magnético Ikamag REO™ (Artisan Technology Group, Alemania), los valores obtenidos demostraron una gran variabilidad en la distribución de tamaños, con la

mayor concentración por encima de 200 μ y debajo de 100 μ m, descartándose su uso para el experimento (figura 3.21) al no cumplir el requisito de tamaño para su captura por todos los DPPer.

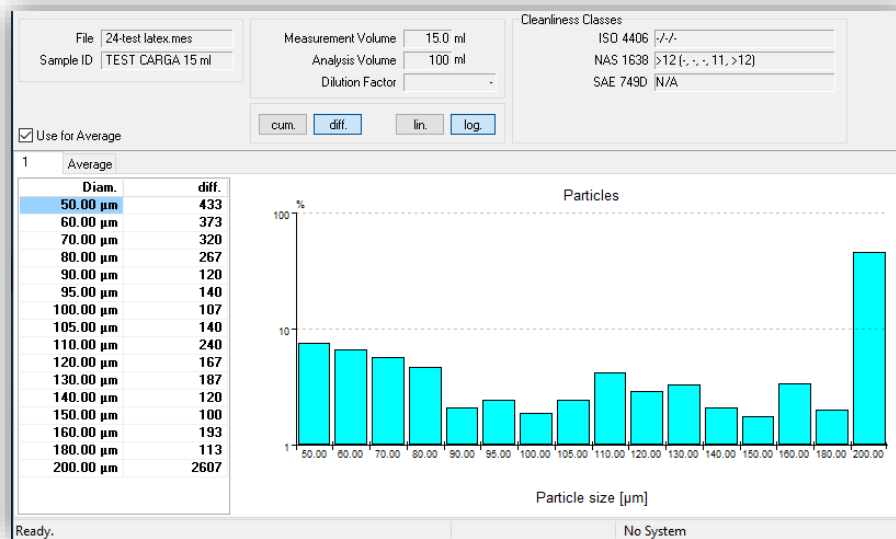


Figura 3.21. Distribución del tamaño de micropartículas de látex al 2%, dilución de 1 mL en 15 mL de agua pura. Imagen obtenida con el programa PMA software.

En un segundo experimento se utilizaron partículas esféricas de poliestireno Count-Cal™ (Thermo Scientific, Estados Unidos) de $24,51 \mu\text{m} \pm 0,22$, diseñadas con trazabilidad previamente validada. Se realizaron pruebas para comprobar la estabilidad de la carga muestral en una dispersión continua, con agitador magnético en un frasco de precipitado de 500 mL, aspirando cargas de 2 mL (figura 3.22). Se observó una gran variabilidad en diferentes mediciones, atribuidas a contaminación por la turbulencia en la zona aspirada y entrada de aire (tabla 3.19, figura 3.23) por lo que finalmente optamos con éxito a su aspiración desde frascos sellados, a los que se incorporarían introductores de 6 Fr.

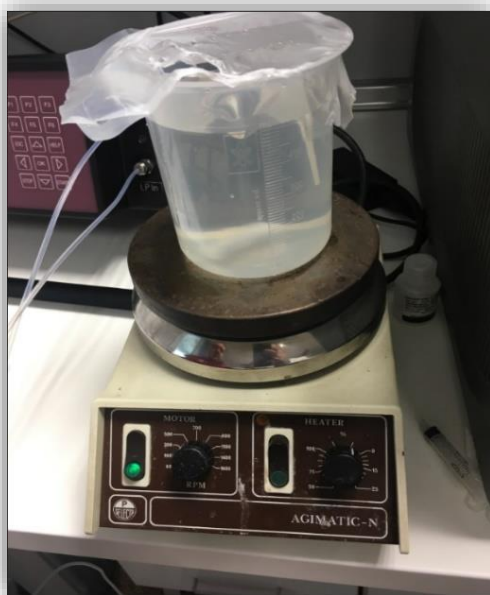


Figura 3.22. Dispersión de partículas de 24 μm en un frasco de precipitación de 500 mL con agitador magnético.

Diámetro	Número de prueba										Promedio
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
10 μm	30	46	35	33	130	154	86	7	18	34	57,3
20 μm	5	4	5	4	100	160	64	7	2	6	35,7
50 μm	0	0	0	0	22	42	18	7	1	0	9
70 μm	0	0	0	0	7	13	4	1	0	0	2,5
75 μm	0	0	0	0	7	7	3	1	0	0	1,8
80 μm	0	0	0	0	6	10	2	1	0	0	1,9
85 μm	0	0	0	0	3	3	2	1	0	0	0,9
90 μm	0	0	0	0	7	22	2	1	0	0	3,2
100 μm	0	0	0	0	14	30	11	3	0	0	5,8
120 μm	0	0	0	0	0	13	4	0	0	0	1,7
130 μm	0	0	0	0	1	11	3	0	0	0	1,5
140 μm	0	0	0	0	0	9	2	0	0	0	1,1
150 μm	0	0	0	0	1	3	1	1	0	0	0,6
160 μm	0	0	0	0	4	19	2	2	0	0	2,7
180 μm	0	0	0	0	0	3	2	1	0	0	0,6
190 μm	0	0	0	0	90	350	267	241	5	0	95,3

Tabla 3.19. Contabilización de micropartículas de 24 μm por aspiración. Se observa una contabilización superior al esperado por encima de 50 μm (área resaltada).

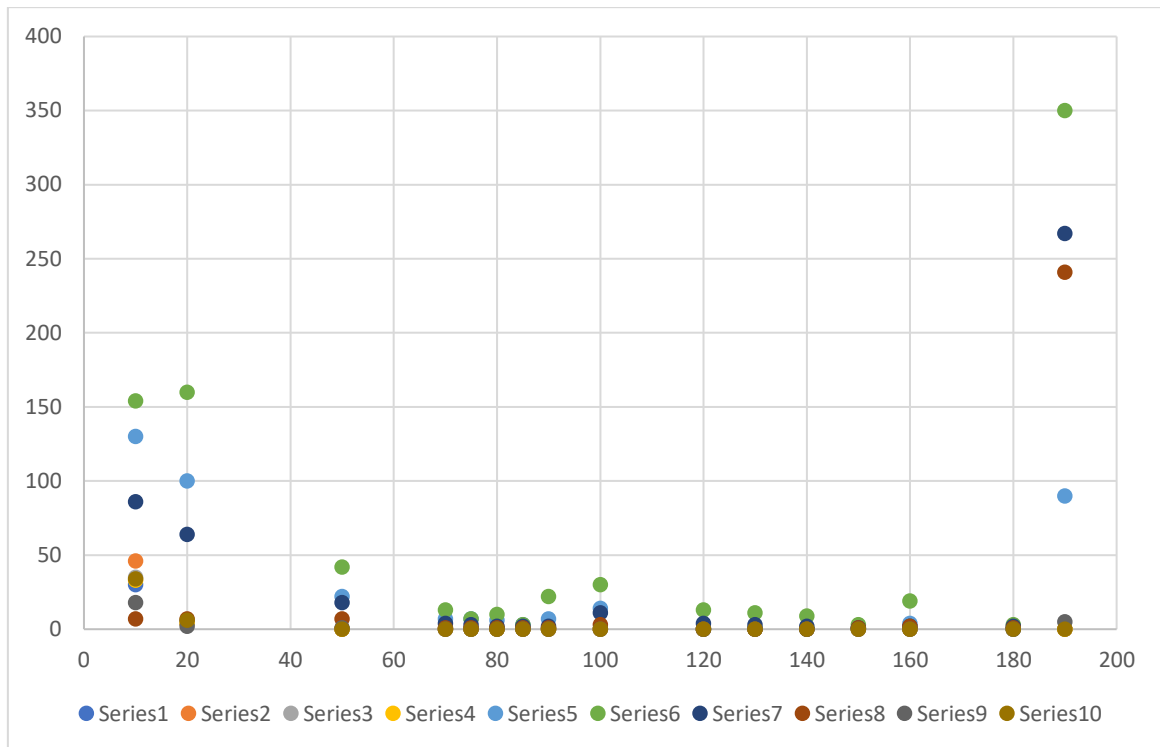


Figura 3.23. Distribución de muestra por aspiración en una dispersión de partículas esféricas de $24,51 \mu\text{m} \pm 0,22$ en 10 mediciones. Eje de abscisas: diámetros de partículas expresados en μm (canales de medición). Eje de ordenadas: número de partículas contadas. Series = prueba. Se observó un aumento de la concentración de partículas detectadas $\leq 50 \mu\text{m}$ con buena trazabilidad, el resto de valores corresponden a artefactos, en especial observados en el canal 200.

También se realizaron pruebas de trazabilidad con partículas esféricas Embozene™ (CeloNova BioSciences Inc., Estados Unidos) de $100 \mu\text{m} \pm 25 \mu\text{m}$ de uso habitual para embolización en procedimientos endovasculares. Se encontró una trazabilidad adecuada para rangos entre $75 \mu\text{m}$ y $125 \mu\text{m}$, con pocos artefactos por debajo del rango y muy escasos por encima (figura 3.24). En este caso se aspiró una muestra del frasco sellado de precipitación, manteniendo la dispersión continua con agitador magnético en una dilución con 500 mL de agua pura, al cual se incorporó un introductor Radifocus® (Terumo, Estados Unidos) de 6 Fr pegado con silicona, por este introductor pasaba el tubo de aspiración sin contacto con el aire ambiente (figura 3.25). Desgraciadamente, el tamaño de $100 \mu\text{m}$ no era útil por estar en el límite inferior del tamaño del poro de los DPEr y su siguiente medida era de un tamaño superior ($250 \mu\text{m} \pm 25 \mu\text{m}$) al que nos habíamos planteado como objetivo.

Sieve classes

Diameter (μm)	cum. >	diff.	cum. <
10.0 - 75.0	100.0	7.5	7.5
75.0 - 100.0	92.5	56.9	64.4
100.0 - 125.0	35.6	34.3	98.7
125.0 - 150.0	1.3	1.0	99.8
150.0 - 175.0	0.2	0.2	100.0
175.0 - 200.0	0.0	0.0	100.0
200.0 - 190.0	0.0	0.0	100.0

Figura 3.24. Resultados del simulador de rangos de filtrado obtenido con el programa PMA software. Se observa una concentración de partículas Embozene™ de 100 μm entre los rangos 75 y 125 μm (resaltado) que demuestra una buena trazabilidad para el valor 100. Sieve classes= simulador de filtrado para partículas de 100 μm , cum>= porcentaje acumulado de mayor a menor, cum<= porcentaje acumulado de menor a mayor, diff=valor diferencial con el valor exacto para cada rango de filtrado.

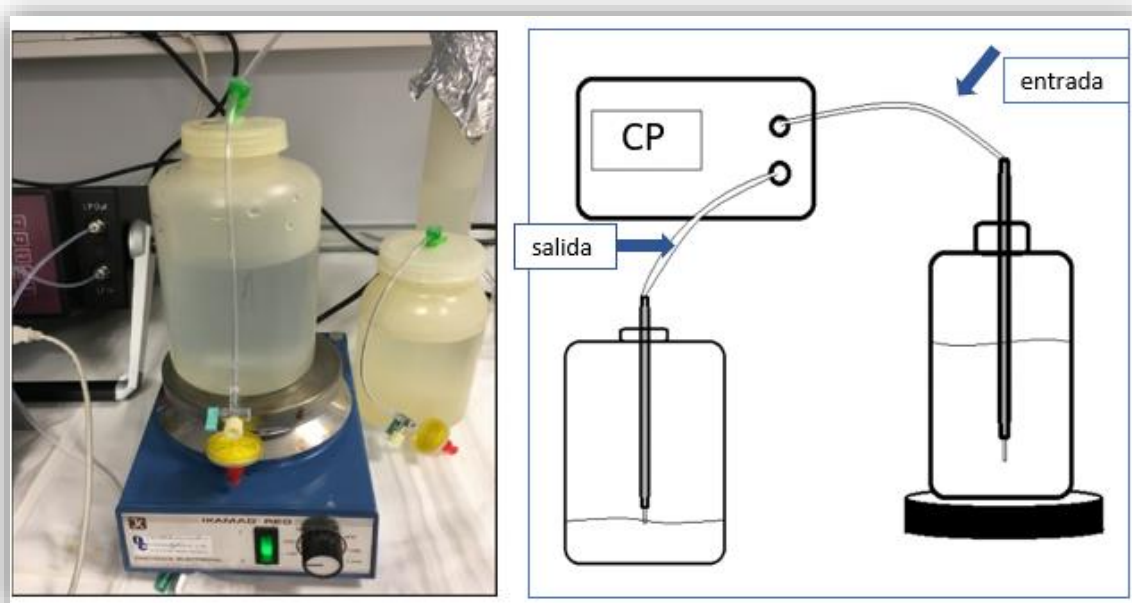


Figura 3.25. Sistema para aspirado de partículas aislado de aire ambiente. El tubo de entrada hacia el contador aspiraba la muestra con las partículas en dispersión, una vez contadas se recogieron en un recipiente cerrado herméticamente. CP= contador de partículas.

Finalmente, se escogieron micropartículas de $140 \mu\text{m} \pm 2,8 \mu\text{m}$ Duke Standards™ (Thermo Scientific, Estados Unidos), que son microesferas de poliestireno de $140 \mu\text{m}$ de diámetro con certificado de calibración y trazabilidad de la *National Institute of Standards and Technology (NIST)*. Estas partículas pueden ser detectadas por cualquier modelo de CP, lo cual permite utilizarlas para calibrar instrumentos de medición de acuerdo con las normativas ISO 9000, ISO 10012, ANSI/NCSL Z540, GMP/GLP. Su uniformidad es medida mediante análisis de resistencia eléctrica o microscopía óptica, tienen una densidad de $1,05 \text{ g/cm}^3$ con un índice de refracción a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ de $1,59$ a 589 nm . Se presentan en frascos de 15 mL con un aditivo surfactante.

Se realizaron mediciones en varios volúmenes obtenidos con micropipeta, precipitados en tubos de microcentrífuga de 100 mm^3 . Las partículas concentradas se aspiraron en una jeringa de 3 mL con agua Q-POD™ para luego ser introducidos en el CP inyectándolos en un circuito diseñado para tal efecto. Para el lavado se utilizó entre 30 y 50 mL de SSF ultrafiltrado hasta asegurarse de que todas las microesferas habían pasado por el CP. Se observó una buena trazabilidad para partículas en el canal 140 , con un pico máximo en la mencionada medida (figura 3.26). Además, se encontró una importante concentración de valores detectados en el rango de los canales 100 a $150 \mu\text{m}$ debido, en parte, a la presencia de microburbujas. El último canal ($> 200 \mu\text{m}$) fue muy sensible a la contaminación por aire por lo que se decidió suprimir su valor de las mediciones totales. Finalmente, se registraron mediciones de eficacia sobre 2 canales de medición: el canal 140 , que fue el de referencia para las partículas inyectadas y el canal 100_150 que nos sirvió para corregir estadísticamente un posible error de detección. También se registró el valor de todos los tamaños detectados (TTD) como control de calidad del procedimiento de medición.

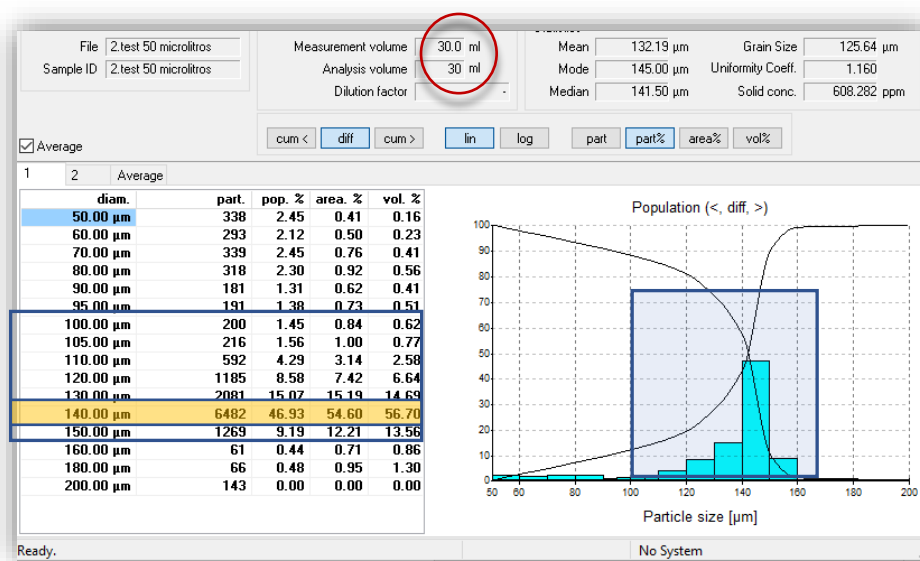


Figura 3.26. Distribución y trazabilidad de microsferas de 140 µm. Imagen obtenida con el software PMA. En este caso se han contado las partículas sedimentadas en 50 mm³ inyectadas en un volumen de 30 mL (círculo). Predominó la medición para el valor 140 µm (resaltado) que es de 6.482 partículas, un 46,93% del total. En el rango 100 a 150 µm (recuadro) se acumularon el 86,23% de las mediciones. Los valores del canal 200 fueron suprimidos del total puesto que se debían a artefactos por turbulencia y aire. En la gráfica de la derecha se observa cómo el canal 100_150 detecta la mayor concentración de partículas de la prueba, las columnas representan el valor porcentual por tamaño de partículas, la línea descendente de izquierda a derecha representa la concentración porcentual acumulada de partículas de mayor a menor y la línea ascendente es la concentración porcentual acumulada partículas de menor a mayor obtenida con el programa PMA Software.

Dado que sabíamos que cada modelo de DP_{Er} tiene una capacidad (volumen) distinta, nos propusimos administrar un volumen de partículas que permitiera evaluar la eficacia y respuesta hemodinámica en magnitud suficiente (tabla 3.20) pero sin llegar a su saturación total.

	Volumen total de DP _{Er} en mm ³	Porcentaje de llenado con 5 mm ³	Porcentaje de llenado con 15 mm ³
DP _{Er} 1	70*	7,1%	21,4%
DP _{Er} 2	160**	1,9%	13,2%
DP _{Er} 3	110**	4,5%	13,6%
DP _{Er} 4	137**	3,6%	10,9%

Tabla 3.20. Volumen de cada DP_{Er} y ocupación teórica porcentual del volumen del DP_{Er} según la carga aplicada. DP_{Er}= dispositivo de protección embólica de red.

* dato aportado por la casa comercial

** estimación aproximada según su diámetro y longitud.

Se realizó una estimación del número de partículas concentradas por volumen aspirado con micropipeta obtenido directamente del sedimento del frasco de fábrica. El resultado se muestra en la tabla 3.21 y figura 3.27.

Diámetro	Volumen aspirado en mm ³					
	1	10	15	20	30	50
50	6	84	82	142	203	338
60	7	84	110	134	176	293
70	8	67	91	127	203	339
80	5	75	96	136	191	318
90	1	39	42	61	109	181
95	1	34	44	81	115	191
100	4	35	58	66	120	200
105	4	40	51	63	130	216
110	16	81	152	183	355	592
120	21	202	331	446	711	1185
130	59	362	563	706	1249	2081
140	87	1161	1673	2391	3889	6482
150	1	430	405	752	761	1269
160	0	26	4	11	37	61
180	0	24	3	6	40	66
200	2	63	7	23	86	143

Tabla 3.21. Validación del volumen de carga. Se observan los resultados con distinto volumen de carga con partículas sedimentadas en su envase original. Se escogió un volumen aspirado de 15 mm³ obteniendo 1.673 partículas (recuadro amarillo, con marco en los valores de 100 a 150 μm).

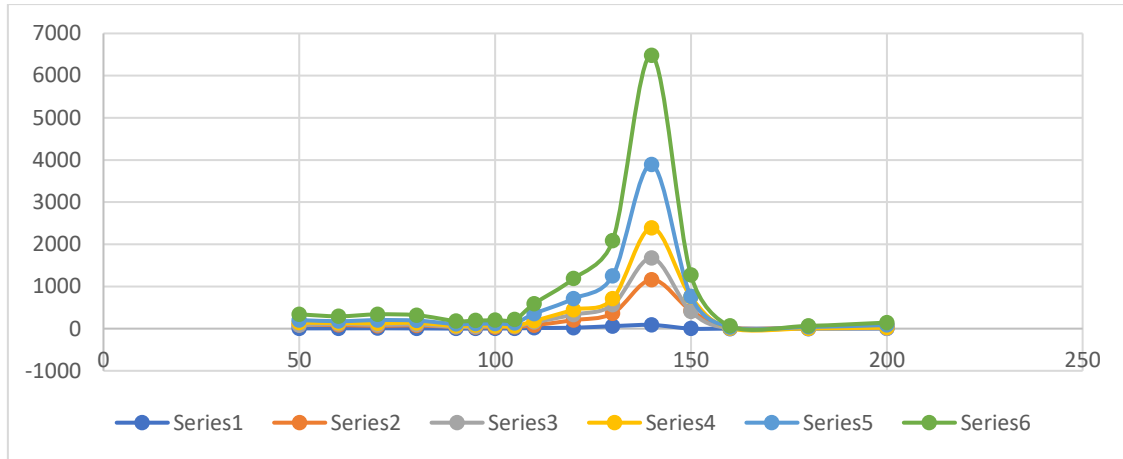


Figura 3.27. Gráfica de trazabilidad y distribución de partículas de 140 μm concentradas en 6 volúmenes detectadas en el canal 140. Eje de abscisas: tamaño de las partículas (diámetro expresado en μm), eje de ordenadas: número de partículas contadas. Series1 = 1 mm^3 , 2= 10 mm^3 , 3=15 mm^3 , 4=20 mm^3 , 5=30 mm^3 , 6= 50 mm^3 .

3.6.3. Carga de partículas

En cada prueba se inyectó un número conocido de esferas con el circuito en funcionamiento, que llamaremos *carga de partículas*. Para obtener dicha carga se aspiraron 15 mm^3 de las partículas sedimentadas en el frasco de presentación de fábrica con micropipetas Pipetman® (Gilson™, Francia) en frascos de microcentrifuga previamente calibrados. Este volumen de partículas fue vertido en jeringas de 3 mL con agua Q-POD para introducirlas en el circuito, mediante un circuito externo con SSF ultrafiltrado que debían pasar monitorizadas con el CP hasta un número aproximado de 1600, para luego introducirse en el circuito principal a través de un puerto situado a unos 70 cm del DPEr desplegado. Para asegurar el paso total de microesferas, se mantuvo la perfusión hasta que se dejaron de detectar, como se observa en la figura 3.28.

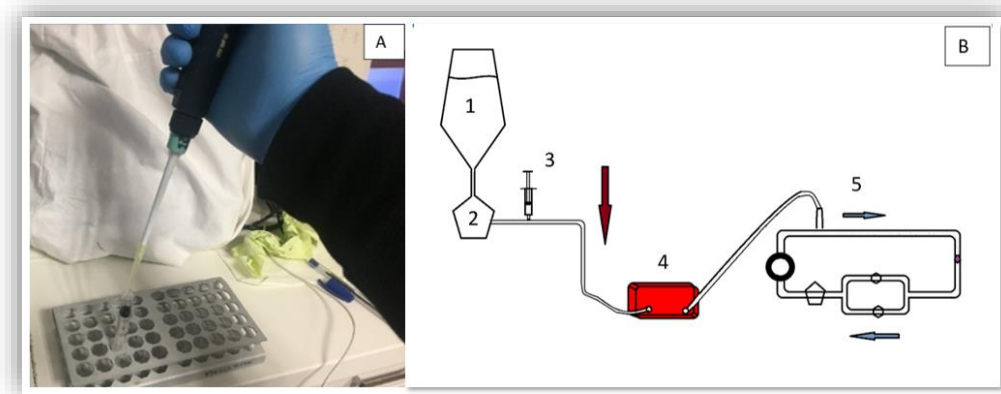


Figura 3.28. Obtención de muestra de carga de partículas de $140 \mu\text{m}$ en volumen de 15 mm^3 concentrado en microtubos, posteriormente diluido en una jeringa de 3 mL con agua Q-POD (A) que es inyectado en el circuito (B). 1=Suelo salino, 2=filtro de $38 \mu\text{m}$, 3=jeringa 3 mL, 4= contador de partículas, 5= modelo in vitro. Las flechas representan la dirección del flujo.

3.7. Realización del experimento

En esta sección se expone la secuencia del experimento, la monitorización de las partículas inyectadas, la forma en que se realizó cada prueba y el método de detección de las microesferas perdidas.

3.7.1. Secuencia del experimento

En este apartado se explica cómo se calcularon los valores de partículas detectadas, además, se analizará la carga inyectada de forma general y para cada DPÉR.

Cada prueba se dividió en 10 fases (figura 3.29). Se realizaron un total de 40 mediciones, 10 por cada DPÉR.

Todo el material fue lavado con agua ultrapura Q-POD[®], aislado en la mayor medida posible de la contaminación ambiental mediante cajas específicas. Se realizaron mediciones de comprobación de pureza con el CP (figura 3.30). Se usaron jeringas, frascos aislados y gasas estériles, así como filtros de control distal (FCD) de $100 \mu\text{m}$ para garantizar la ausencia de contaminación externa en la medida de lo posible.

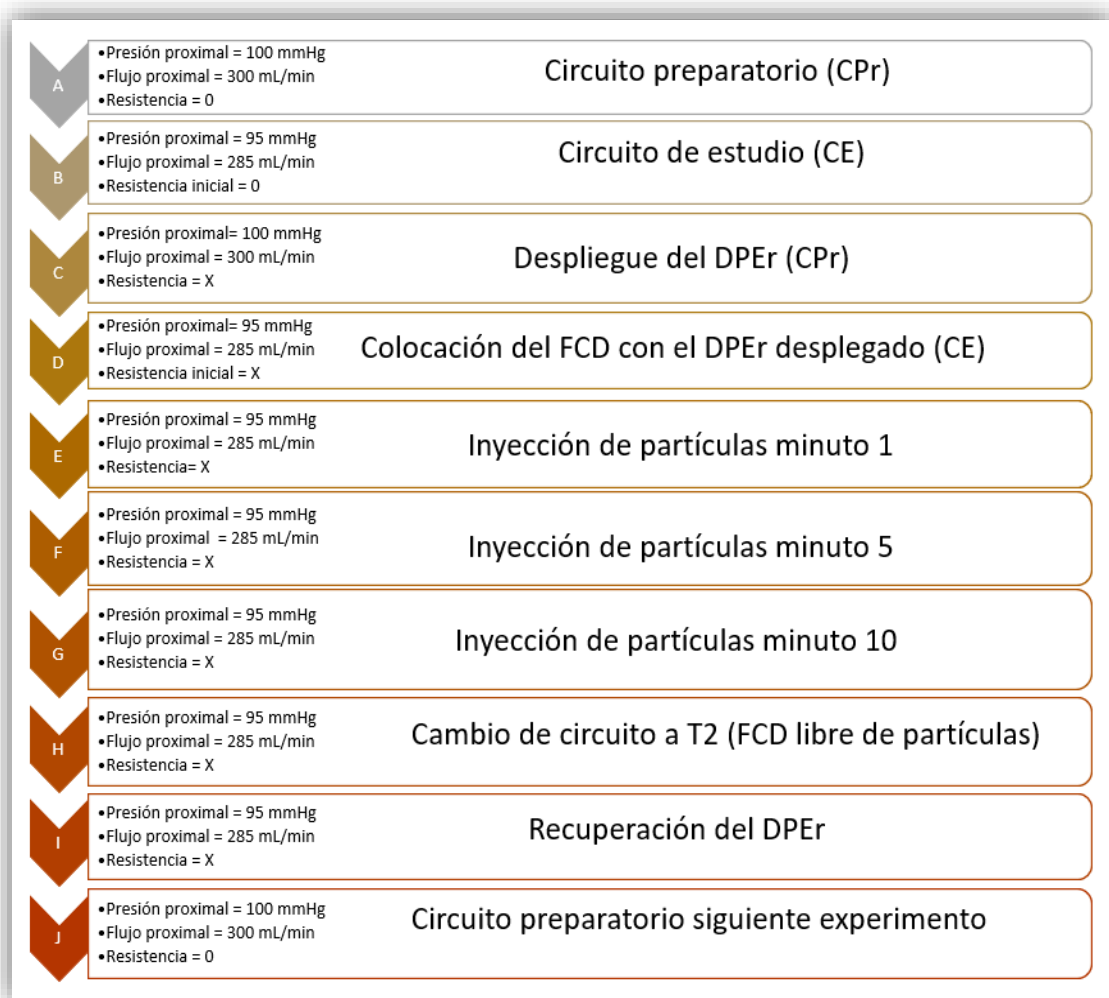


Figura 3.29. Esquema de las fases del experimento. En las fases C-I la resistencia es desconocida, así como las presiones y flujos distales al DPÉR. La fase J tiene los mismos valores controlados que al inicio del experimento antes de insertar el nuevo DPÉR. CPr= circuito preparatorio, CE= circuito de estudio, DPÉR= dispositivo de protección embólica de red, FCD= filtro de control distal. Ver el esquema de los circuitos preparatorio y de estudio en la figura 3.7.

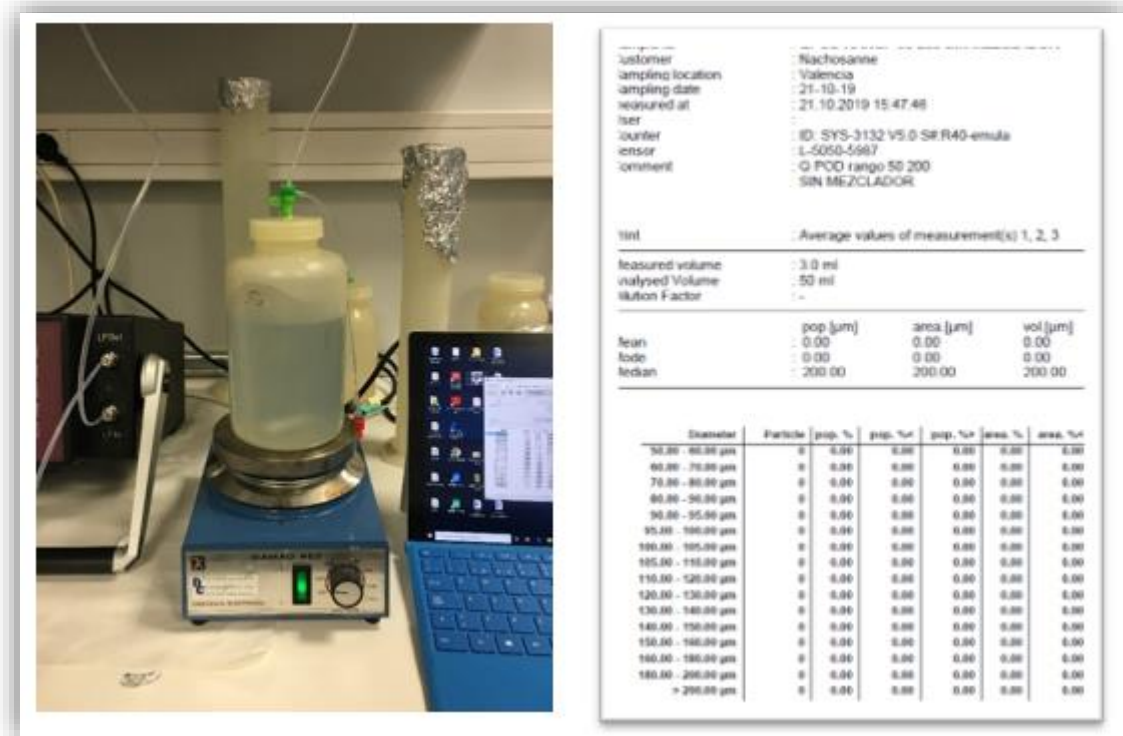


Figura 3.30 . Validación de eficacia del aislamiento de envases con agua pura Q-POD®. Se utilizaron frascos aislados a los cuales se incorporaron introductores Radifocus® (Terumo, Estados Unidos) de 6Fr para aspirar la muestra anulando así la contaminación ambiental, los datos fueron transferidos mediante el programa PAMAS software que nos permitió el análisis en tiempo real de las partículas detectadas.

3.7.1.1. Fase de estabilización

Una vez iniciado el funcionamiento del sistema con flujo continuo, colocamos el introductor 6Fr de 45 cm Pinnacle® Destination® (Terumo, Estados Unidos), por dentro de la válvula antirreflujo de 10 Fr y dejamos el baño de María estabilizado a 37°. Tras ajustar el flujo a 320 mL/min se inició el flujo pulsátil con la bomba de rodillo a 74 impulsos por minuto. Finalmente, se conectó el tubo de salida del CP a un puerto para la inyección de partículas en línea (figura 3.31).

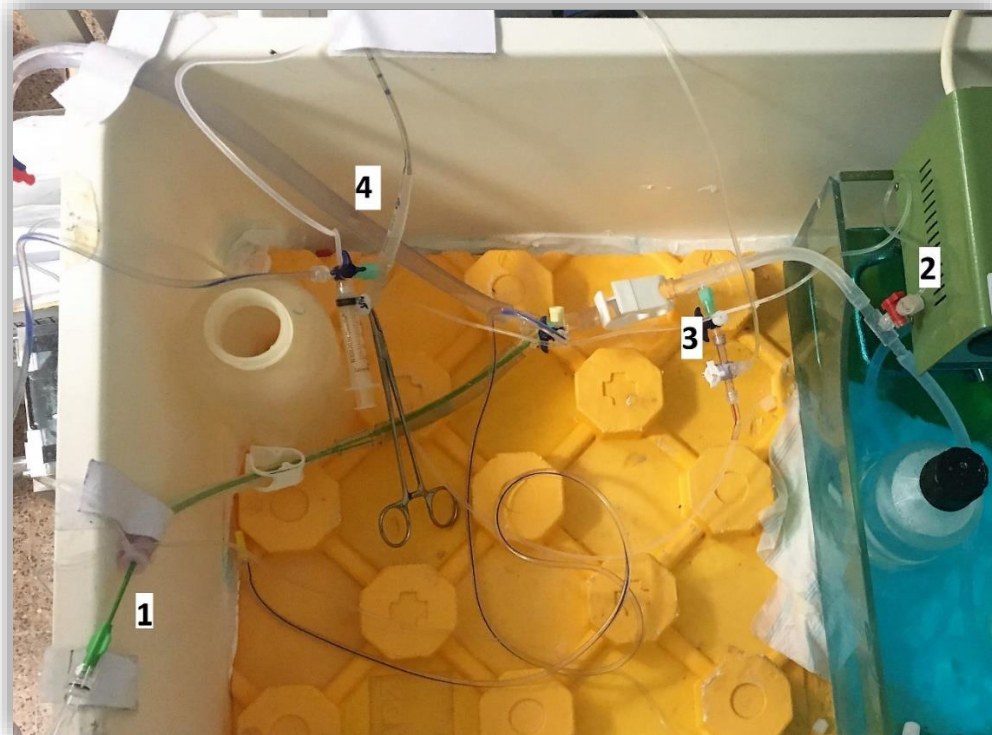


Figura 3.31. Montaje inicial. Colocamos el introductor Radifocus® 6 Fr (1) a través de un puerto en "Y", la zona de estudio se encuentra dentro del baño de María a 37° (2) y el tubo de salida del contador de partículas está conectado al circuito en marcha (3), se observa también la zona de inyección de la carga de partículas al tubo de entrada del contador (4).

3.7.1.2. Parámetros de control

Los parámetros controlados del sistema antes del experimento fueron: temperatura 37°, flujo del circuito inicial de 320 mL/min (sistema completo), flujo del circuito preparatorio de 300 mL/min (con bloqueo del segmento T1 o T2), frecuencia de 74 impulsos por minuto, PM de 100 mmHg y tiempo de latencia de 10 minutos por prueba.

En el circuito de estudio (con bloqueo de un segmento y FCD) el flujo se mantuvo en 285 mL/min y la PM fue de 95 mmHg.

3.7.2. Procedimiento

3.7.2.1. Activación del circuito T1.

Al cerrar el circuito por T2, el SSF ultrafiltrado circulaba por T1 a través del DPEn con su FCD. Este circuito se utilizó para el estudio del comportamiento del dispositivo desplegado antes de la inyección de partículas, con y sin FCD, y tras la emisión de partículas (figura 3.32).

3.7.2.2. Colocación del DPEn

Se colocó el DPEn en la zona de estudio según las indicaciones de la casa comercial (figura 3.33). Previo lavado con agua Q-POD®, se introdujo el DPEn mediante su catéter específico en la zona de estudio dentro del baño de María a 37 °C.

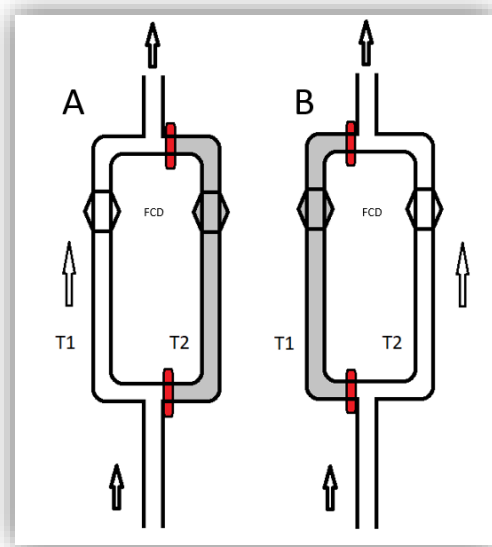


Figura 3.32. Dibujo esquemático de la bifurcación de flujo en T1 y T2 con su filtro de control distal respectivo. A= comprobación de paso por T1 con flujo 285 mL/min, B= comprobación de paso por T2 con flujo 285 mL/min. El hexágono representa el FCD, la barra roja representa el bloqueo del circuito, las flechas representan la dirección del flujo. FCD= filtro de control distal.

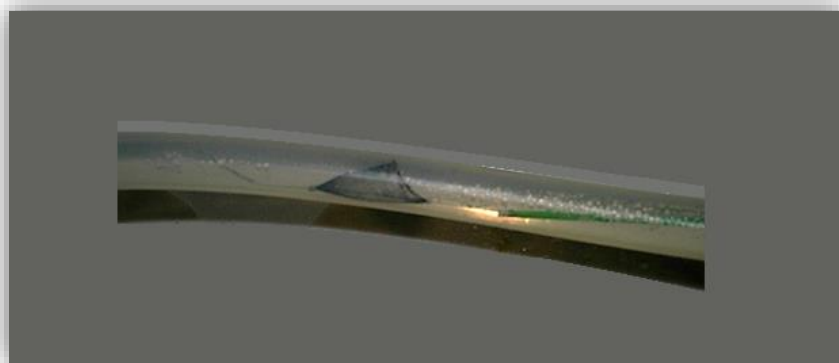


Figura 3.33. DPER colocado en la zona de estudio. DPER= dispositivo de protección embólica de red

Después de desplegar el DPER se colocaron los FCD en T1 y T2 y se cebó el sistema con agua Q-POD®.

3.7.2.3. Introducción de la carga de partículas

Previamente a la introducción de la carga de partículas se realizó una prueba de control en línea para asegurar la limpieza del fluido en el circuito antes del experimento. Se programaron los siguientes parámetros en el CP (figura 3.34): velocidad de aspirado del CP de 10 mL/min, lavado de 60 s con SSF ultrafiltrado, tiempo total de medición 154 s, volumen analizado 3 mL, número de pruebas 5, pausa entre mediciones de 4 s y como objetivo de pureza la ausencia de detección de partículas en los canales 140 y 100_150.

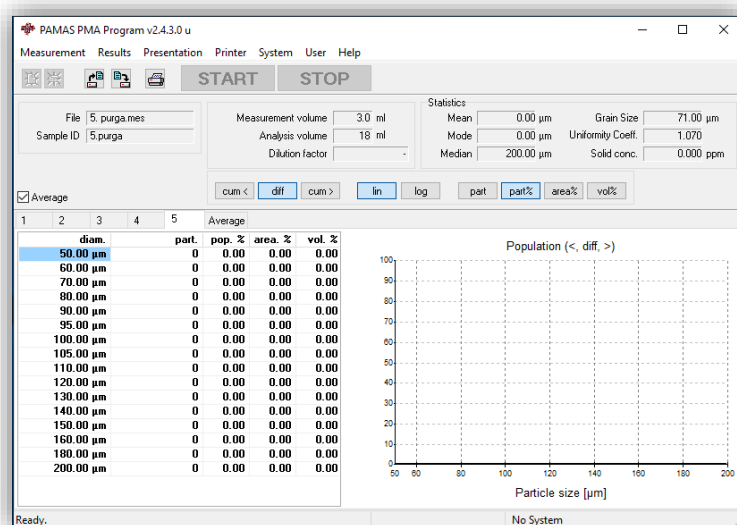


Figura 3.34. Programación de prueba de control. Se realizaron 5 mediciones en línea con muestras de 3 mL antes de inyectar la carga para comprobar la limpieza del sistema.

La carga aspirada previamente de 15 mm³ con micropipeta y colocada en la jeringa de 3 mL se conectó a un sistema con SSF ultrafiltrado (filtro arterial de 38 µm). El canal de salida se conectó directamente al sistema antes de la zona de estudio. Con el circuito abierto en T1 se inyectaron las partículas de manera que eran monitorizadas por el CP hasta conseguir el número deseado para, posteriormente, entrar en el circuito antes de la zona de estudio (figura 3.35).

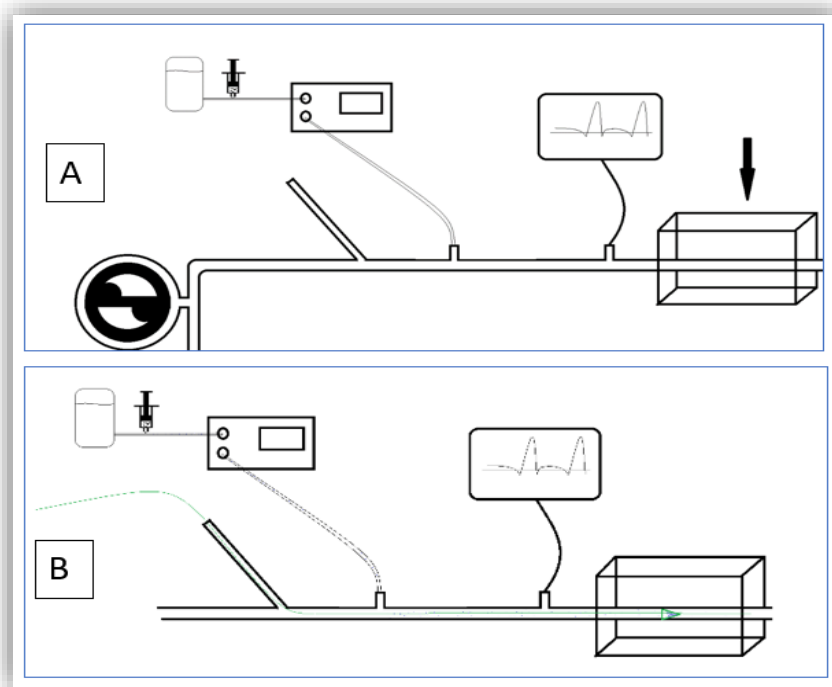


Figura 3.35. Dibujo esquemático de la inyección de partículas en el circuito T1. A= Preparación de la carga antes de colocar el DPER. B= con el DPER (en verde) colocado liberamos la carga hasta obtener contabilizar entre 1200 y 1600 partículas, posteriormente se depuró el sistema con SSF ultrafiltrado monitorizado por el contador de partículas para detectar las partículas residuales. La flecha negra representa el baño de María en la zona de estudio, el círculo negro gordo representa la bomba.

Para evitar el cambio de presión por el incremento del volumen en el circuito, se añadió un sistema de auto purgado conectado al reservorio, verificando que ésta se mantenía constante. Se utilizaron los siguientes parámetros en el CP: velocidad de aspirado del CP de 10 mL/min, lavado post inyección de 60s con SSF ultrafiltrado, tiempo de medición de 300s por prueba y volumen analizado de 50 mL. Se realizó una primera medición

inyectando las partículas monitorizadas con el CP para conocer en tiempo real el número detectado. Cuando faltaban 60s se detuvo la inyección para asegurar el correcto purgado con SSF ultrafiltrado, seguido de una fase de lavado con SSF ultrafiltrado hasta asegurar la ausencia de partículas introducidas (figura 3.36).

3.7.2.4. Experimentación con el DPEr desplegado (T1):

Tras la inyección de partículas se dejó un tiempo de latencia de 10 minutos con el DPEr abierto pasando por T1 (T2 cerrado). Se registraron los datos obtenidos de flujo y presión en los minutos 1, 5 y 10. Al finalizar la inyección se cerró el circuito T1. De esta forma quedaron atrapadas las partículas entre el segmento de tubo 1 y su FCD.

3.7.2.5. Activación del segmento para el estudio de retirada del DPEr (T2)

Finalizada la experimentación en T1 se abrió el circuito T2 (figura 3.36). Este circuito sirvió para medir los cambios hemodinámicos del DPEr después de la inyección con un FCD libre de partículas. Se retiró el DPEr con su catéter específico bajo visión directa y se aseguró la captura hasta el anillo de sujeción del DPEr siguiendo las recomendaciones de los fabricantes. Se dejó un tiempo de latencia de 10 minutos tras la retirada y posteriormente se cerró T2, de manera que las partículas liberadas durante la retirada quedaron atrapadas entre el tubo y su FCD.

Se extrajeron los tubos de T1 y T2 en bloque que contenían las partículas para poder contar las partículas retenidas de forma independiente.

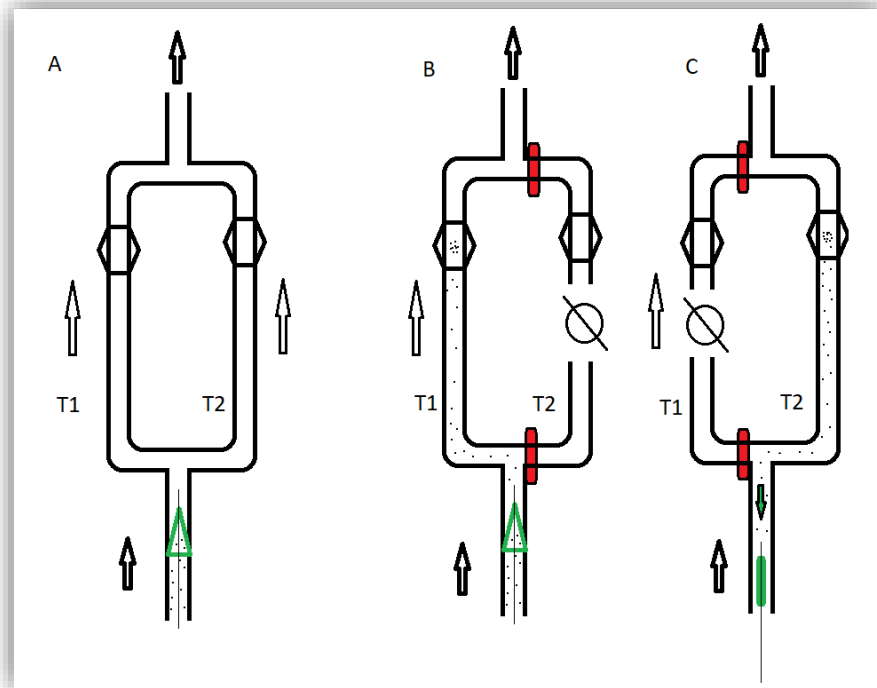


Figura 3.36 . Dibujo esquemático del segmento bifurcado. A: sistema funcionando con los dos circuitos abiertos. B: sistema funcionando en T1 para valorar la captación de partículas con el DPER desplegado. C: Sistema funcionando en T2 para valorar la fuga de partículas durante la extracción del DPER. El hexágono representa el FCD, las flechas indican la dirección de flujo, la flecha verde indica la dirección de retirada del DPER, las barras rojas representan el bloqueo de flujo, el círculo partido representa la ausencia de flujo. DPER= dispositivo de protección embólica de red.

3.7.3. Detección de partículas perdidas

Para recuperar las partículas capturadas se diseñó un sistema de lavado con inversión de flujo (figura 3.37). Se conectó un sistema de infusión continua con SSF ultrafiltrado en un circuito externo para invertir el flujo impulsándolo a través de FCD-1 y FCD-2 hacia el CP y así poder contar todas las partículas contenidas en el segmento T1 y T2. Posteriormente se contarían también las partículas remanentes en los respectivos FCD.

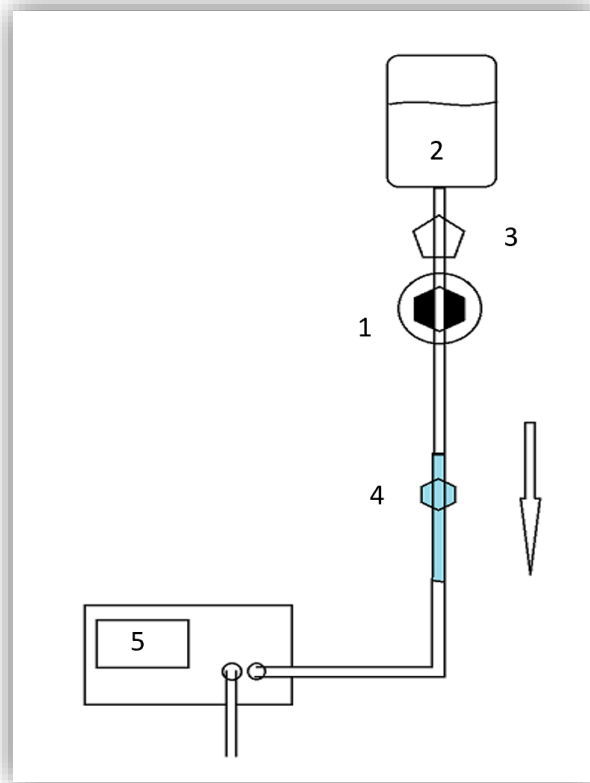


Figura 3.37. Dibujo esquemático del flujo invertido para contar las partículas. Se diseñó un circuito de flujo invertido impulsado por la bomba centrífuga (1) para irrigar con SSF (2) que pasa por un filtro de 38 μm (3). Obsérvese como el filtro de control distal (4) queda colocado en sentido proximal para su limpieza y así dirigir las partículas atrapadas hacia el contador de partículas (5).

Para adaptar el tubo de 5,5 mm de silastic™ al circuito de entrada al CP se utilizó una cánula arterial de 10 Fr (Medtronic®, Estados Unidos) junto a un adaptador de 3/8". Se añadieron 2 puertos para mejorar la irrigación y purgado del sistema con jeringas de 50 mL. Los parámetros del CP fueron los siguientes: prelavado con SSF ultrafiltrado: 60s, volumen por medición: 200 mL, número de mediciones: 2, tiempo total de lavado: 2.460 s. La segunda medición se realizó con el objetivo de lavar el sistema completamente de partículas, obteniéndose menos de 10 partículas en el canal 100_150 en todas las mediciones. La pausa entre mediciones fue de 4s, y la pausa final de 2s. Se realizó una segunda medición con SSF ultrafiltrado con el flujo invertido hasta comprobar la ausencia de partículas en el sistema con el CP, las partículas detectadas se añadieron al cómputo total. Se utilizaron los mismos parámetros del CP. El sistema de flujo invertido utilizado se representa en la figura 3.38.

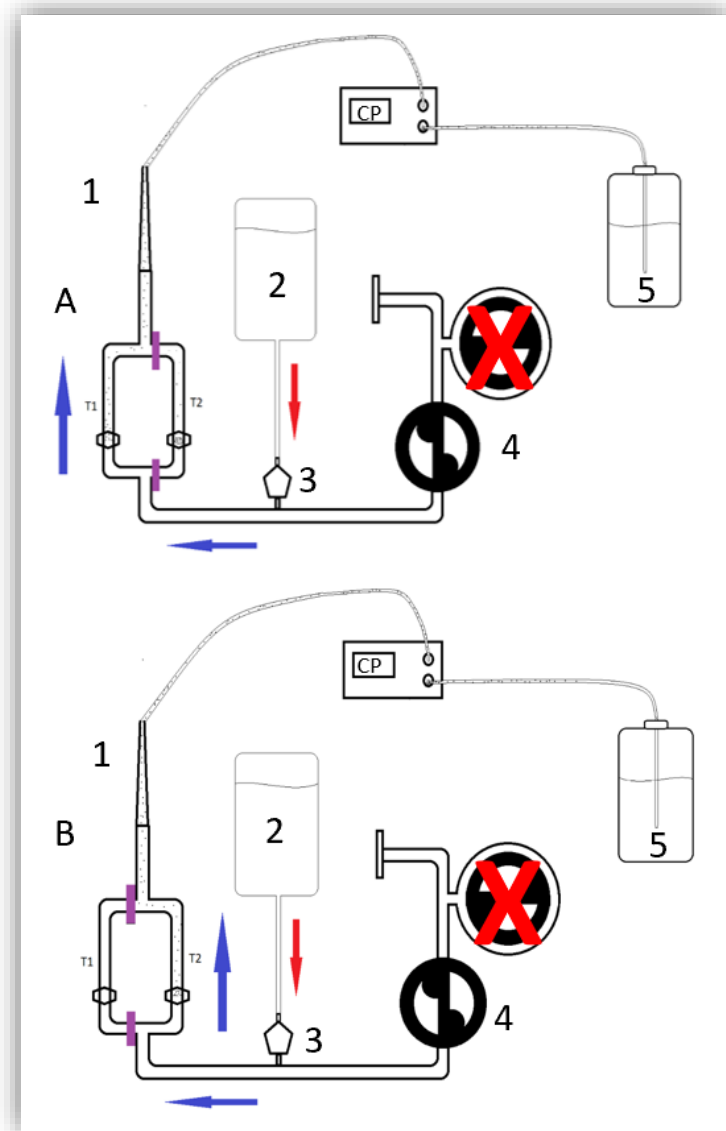


Figura 3.38. Dibujo esquemático del circuito para contabilización de partículas en T1 y T2. La bifurcación se conectó adaptada a la tubería de entrada del CP (1), el SSF (2) ultrafiltrado (3) era impulsado por la bomba centrífuga (4) hacia el CP, la bomba peristáltica se apagó para evitar fenómenos de turbulencia (X). Para analizar T1 (A) se bloqueó T2 y se limpió por irrigación. Tras realizar el purgado se analiza T2 bloqueando el circuito T1 (B). Posteriormente la muestra es desechada en un recipiente hermético (5) para evitar cualquier contacto con el ambiente.

En la figura 3.39 se puede observar una de las mediciones en la que se obtuvieron 1.492 partículas en el canal 140 (cuadro 1), mientras que en la segunda medición no se detectó ninguna partícula (cuadro 2); por otro lado, en el canal 100_150 se detectaron 2.992 partículas en la primera medición (cuadro 1) y 3 partículas entre los canales 100 y 150 (cuadro 2).

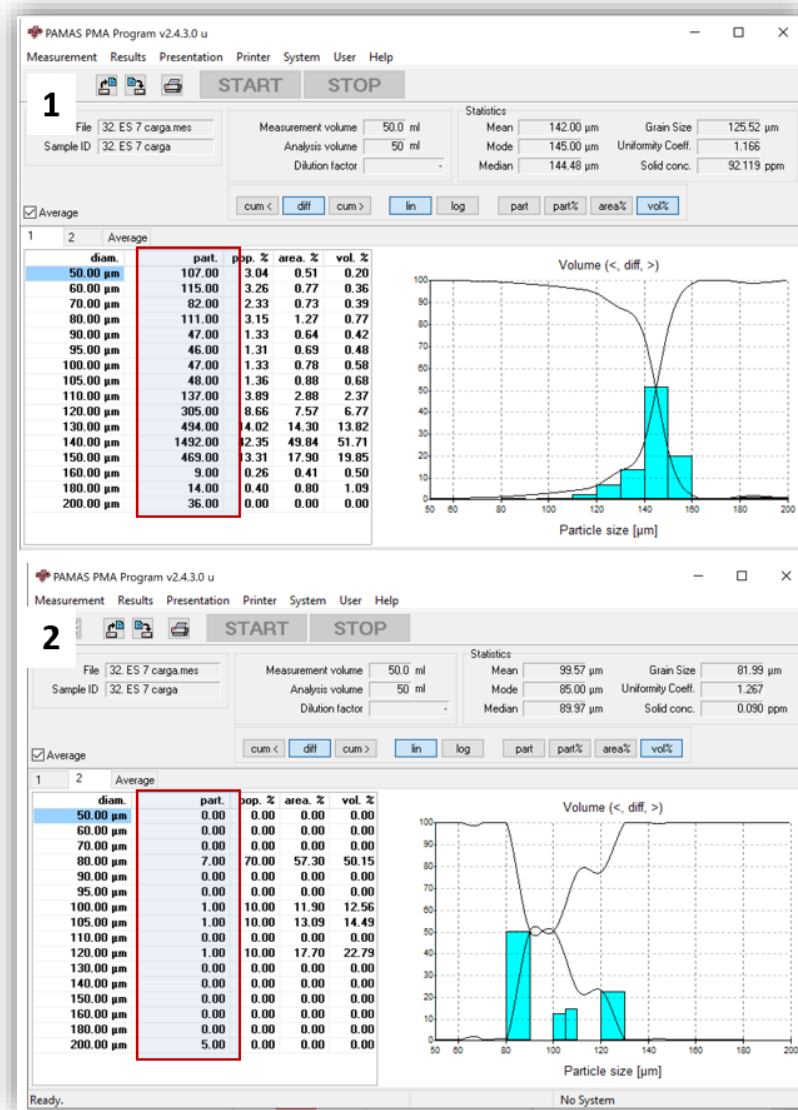


Figura 3.39. Inyección de carga. Datos obtenidos en la primera (1) y segunda medición (2), en la columna de suma acumulada (recuadros). Se observa la escasa presencia de partículas en los canales 140 y 100_150 en la segunda medición. En la gráfica de la derecha se observa cómo se distribuyen las partículas detectadas, las columnas representan el volumen porcentual que ocupan las partículas por tamaños, la línea descendente de izquierda a derecha representa la concentración acumulada de volumen total de partículas de mayor a menor y la línea ascendente es la concentración total acumulada de volumen de partículas de menor a mayor obtenida con el programa PMA Software.

Tras finalizar la medición del segmento T1 se bloqueó este segmento y se inició la medición del segmento T2 con los mismos parámetros del CP para T1. Se realizó también una segunda medición con SSF ultrafiltrado que se muestra en la figura 3.40.

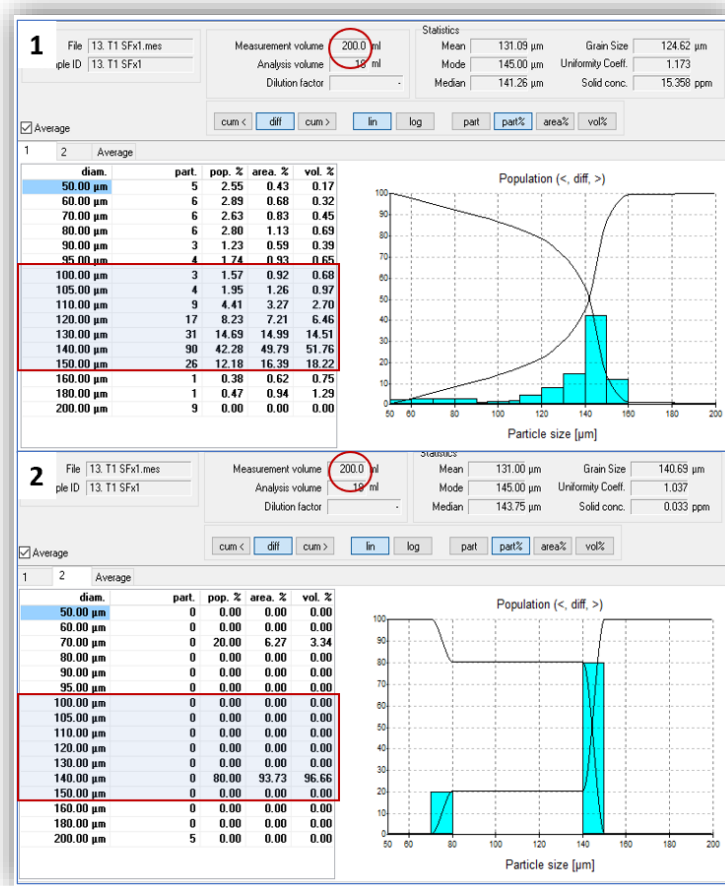


Figura 3.40. Contabilización de partículas retenidas en el segmento T1. Se utilizó un volumen de 200 ml de irrigación de SSF ultrafiltrado (círculo) en dos mediciones, en el recuadro aparecen las partículas detectadas. En la primera medición (1) se encuentra la totalidad de las partículas de interés, la segunda medición (2) se comprobó la ausencia de partículas de 140 µm. En la gráfica de la derecha se observa cómo se distribuyen las partículas detectadas, las columnas representan el valor porcentual que ocupan las partículas por tamaños, la línea descendente de izquierda a derecha representa la concentración acumulada de partículas de mayor a menor y la línea ascendente es la concentración total acumulada de partículas de menor a mayor obtenida con el programa PMA Software.

Finalmente, se extrajeron los FCD y se contaron las partículas impactadas en el microscopio óptico Leitz DMIRB (Leica Microsystems GmbH, Alemania) con un contador manual (Thermo Fisher, Estados Unidos) visualizado en fresco y con tinción rojo Ponceau (figura 3.41). Los valores obtenidos se añadieron a la contabilización total. Tras finalizar el proceso se volvió a reconstruir el circuito, con limpieza y purgado de puertos, del introductor 6 Fr, se cebó con SSF ultrafiltrado y agua Q-POD®. Se tomaron muestras para comprobar en el CP la ausencia de partículas circulantes para cada experimento, cambiando el filtro del reservorio de 38 µm en caso de detectar la presencia de partículas circulantes.

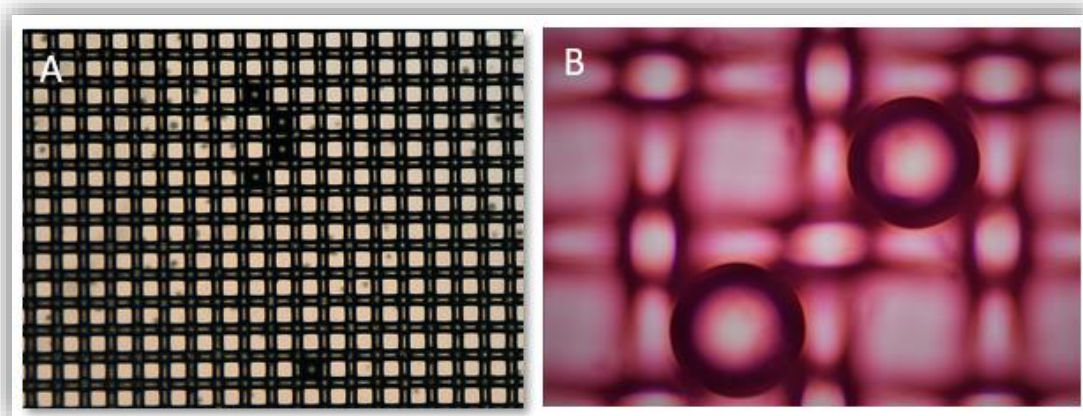


Figura 3.41. Filtro de control de 100 μm . Se observan las partículas de 140 μm remanentes tras el lavado retrógrado de los filtros. A: visualización al microscopio óptico con objetivo 10X en fresco, B: partículas de 140 atrapadas en el filtro con tinción rojo Ponceau con objetivo 20X.

3.8. Medición y cálculo de flujos

Las modificaciones de flujo generadas por el DPEr sin partículas se analizaron en el CPr y CE (figuras 3.7 y 3.8). Para la medición y cálculo se utilizaron mediciones directas (tabla 3.22) e indirectas mediante fórmulas que se detallan en la tabla 3.23.

Clave de variable	Definición
f0	Es el flujo en el circuito preparatorio. Es un valor controlado de 0,300 L/min, y PM de 100 mmHg
fbasal	Es el flujo en el circuito de estudio. Es un valor controlado de 0,285 L/min, y PM de 95 mmHg
f0dper	Es el flujo distal al DPEr desplegado en el circuito preparatorio.
f0dper_ft1	Es el flujo distal al DPEr desplegado en el circuito de estudio.
f1	Es el flujo distal al DPEr al minuto 1 tras inyección de partículas en el circuito de estudio.
f5	Es el flujo distal al DPEr al minuto 5 tras inyección de partículas en el circuito de estudio
f10	Es el flujo distal al DPEr al minuto 10 tras inyección de partículas en el circuito de estudio
frec_pre	Es el flujo distal al DPEr antes de retirar el dispositivo. Al cambiar del circuito T1 a T2 nos permitió medir el flujo con un FCD libre de partículas. (ver figura 3.28, fase H)
frec_post	Es el flujo distal al DPEr tras la recuperación del DPEr.

Tabla 3.22. Variables de medición directa. PM= presión media, FCD= filtro de control distal, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

Clave de variable	Definición
cfsp	Caída de flujo distal al DPER sin partículas en el circuito de estudio. Es la diferencia de flujo con respecto al flujo basal: $cfsp = (fbasal) - (f0dper_ft1)$
cfsp_2	Fracción de caída de flujo distal al DPER sin partículas. Es la fracción de la diferencia obtenida con respecto al flujo basal. Al multiplicar por 100 obtendremos su valor porcentual: $cfsp_2 = \frac{(fbasal) - (f0dper_ft1)}{(fbasal)}$
cfcp	Caída de flujo distal al DPER con partículas en el circuito de estudio. Es la diferencia de flujo con respecto al flujo basal: $cfcp = (fbasal) - (frec_pre)$
cfcp_2	Fracción de caída de flujo distal al DPER con partículas en el circuito de estudio. Es la fracción de la diferencia obtenida con respecto al basal. Al multiplicar por 100 obtendremos su valor porcentual: $cfcp_2 = \frac{(fbasal) - (frec_pre)}{(fbasal)}$
cfdpercp	Caída de flujo distal al DPER debido a las partículas 140 µm desde su despliegue. Es la diferencia de flujo con respecto al flujo generado por el modelo correspondiente desplegado: $cfdpercp = (f0dper_ft1) - (frec_pre)$
cfdpercp_2	Fracción de caída de flujo distal al DPER debido a las partículas 140 µm desde su despliegue. Es la fracción de la diferencia obtenida con respecto al flujo generado por el modelo correspondiente desplegado. Al multiplicar por 100 obtendremos su valor porcentual: $cfdpercp_2 = \frac{(f0dper_ft1) - (frec_pre)}{(f0dper_ft1)}$

Tabla 3.23. Fórmulas utilizadas para el cálculo de las variables de flujo de medición indirecta. Las claves de las variables utilizadas para los cálculos se detallan en la tabla 3.10. DPER= dispositivo de protección embólica de red.

3.9. Medición y cálculo de presiones

Las modificaciones de presión generadas por el DPER sin partículas se analizaron en el circuito preparatorio y el circuito de estudio. Las variables de medición directa e indirecta se presentan en las tablas 3.24 y 3.25 respectivamente.

Clave de variable	Definición
pma0	PM proximal controlada del circuito preparatorio (100 mmHg).
pmbeqfbasal	PM proximal controlada en el circuito de estudio (95 mmHg).
pmbeqf0dper	PM distal al DPER desplegado en el circuito preparatorio.
pmbeqf0dper_ft	PM distal al DPER desplegado en el circuito de estudio.
peqf10	PM distal al DPER con partículas en el minuto 10.
peqfrec_pre	PM distal al DPER antes de la retirada del dispositivo.
peqfpost_rec	PM distal al DPER después de retirar el dispositivo.

Tabla 3.24. Variables de presión de medición directa. PM= presión media, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

Clave de variable	Definición
dpmdper	Diferencia de PM al colocar el DPEr en el circuito preparatorio: $dpmdper = (pma0) - (pmbeqf0dper)$
dpmdper_ft_100	Diferencia de PM al colocar el DPEr en el circuito de estudio: $dpmdper_ft_100 = (pmbeqfbasal) - (pmbeqf0dper_ft)$
dpmdper_post_part	Diferencia de PM tras la inyección de partículas con respecto a la presión del circuito de estudio con FCD libre de partículas: $dmdper_post_part = (pmbeqfbasal) - (peqfrec_pre)$
dpmdper_pre_post_part	Diferencia de PM tras la inyección de partículas con respecto a la PM del DPEr respectivo sin partículas. Representa la influencia de las partículas en los cambios de PM para cada dispositivo: $dmdper_pre_post_part = (pmbeqf0dper_ft) - (peqfrec_pre)$
dpmdper_2	Fracción de diferencia de PM al colocar el DPEr en el circuito preparatorio. Para obtener el valor porcentual se multiplica por 100: $dpmdper_2 = \frac{(pma0) - (pmbeqf0dper)}{(pma0)}$
dpmdper_post_part_2	Fracción de diferencia de PM post inyección de partículas con respecto a la PM del circuito de estudio. Para obtener el valor porcentual se multiplica por 100: $dpmdper_post_part_2 = \frac{(pmbeqfbasal) - (peqfrec_pre)}{(pmbeqfbasal)}$
dpmdper_pre_post_part_2	Fracción de diferencia de PM tras la inyección de partículas con respecto a la PM del DPEr respectivo sin partículas. Representa la influencia de las partículas en los cambios de PM. El valor porcentual se obtiene multiplicando por 100: $dpmdper_pre_post_part_2 = \frac{(pmbeqf0dper_ft) - (peqfrec_pre)}{(pmbeqf0dper_ft)}$

Tabla 3.25. Fórmulas para la deducción indirecta de los valores de diferencias de presión. DPEr= dispositivo de protección embólica de red, PM= presión media, FCD= filtro de control distal.

3.10. Medición y cálculo de la resistencia al flujo

La resistencia se calculó en unidades de resistencia periférica (URP) utilizando la diferencia de presión antes y después del DPEr en mmHg dividida por el flujo inicial en mL/s ¹⁰⁴. El flujo y la presión proximal (PMA) fueron variables independientes fijas (parámetros controlados de forma exacta durante todos los experimentos), la presión distal (PMB) y flujo distal fueron las variables dependientes del experimento (figura 3.42).

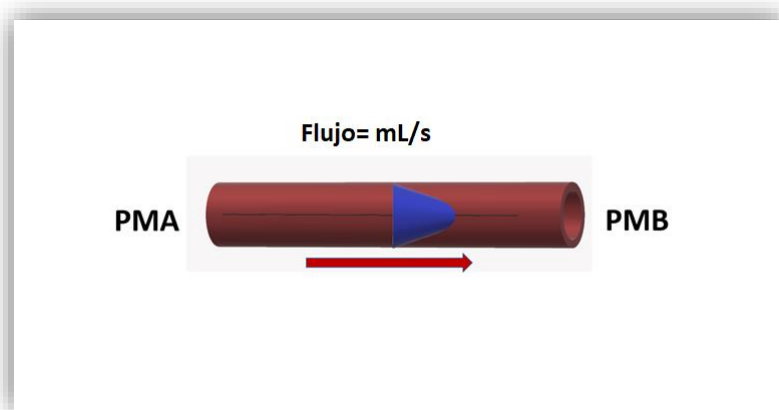


Figura 3.42. Representación gráfica de la fórmula de cálculo de resistencia al flujo en URP. En azul se representa el DPER, la flecha indica la dirección del flujo. PMA= presión media inicial al DPER, PMB= presión media distal al DPER, URP= unidad de resistencia periférica, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

La fórmula utilizada fue:

$$R = \frac{PMA - PMB}{F}$$

En la que se considera: R= resistencia al flujo en URP, PMA= presión media proximal al DPER en mmHg, PMB = presión media distal al DPER en mmHg y F= flujo en mililitros por segundo (mL/s).

Existen varias unidades de medición de las resistencias vasculares, en este estudio utilizamos la Unidad de resistencia Periférica (URP) la cual es una medida adimensional y equivalente a otras medidas de resistencia conocidas, incluido el sistema CGS (tabla 3.26)¹⁰⁴.

Unidad	URP	mmHg.s.mL ⁻¹	CGS dinas.s.cm ⁻⁵
Factor de Conversión	1	1	URP X 1333,22

Tabla 3.26. Unidades de medida de resistencia vascular, el valor 1333,22 es el valor de conversión para igualar unidades mmHg a dinas. CGS= sistema de medida centímetro, gramo, segundo.

En un flujo laminar como en este experimento, la resistencia es dependiente del flujo y la presión. Esto permite calcular la resistencia si conocemos el flujo y la diferencia de presión. Debido a que presión y resistencia se relacionan inversamente, un aumento de la resistencia disminuirá el flujo a una determinada diferencia de presión; de igual forma a un flujo determinado, el aumento de la resistencia aumenta el gradiente de presión.

Las fórmulas utilizadas para el cálculo de resistencias se presentan en la tabla 3.27.

Clave de Variable	Descripción
urpdper	Resistencia al flujo del DPEr sin partículas en el circuito preparatorio. $urpdper = \frac{(pma0) - (pmbeqf0dper)}{5 \text{ mL/s}}$
urpdper_ft	Resistencia al flujo del DPEr sin partículas en el circuito de estudio. $urpdper_ft = \frac{(pmbeqbasal) - (pmbeqf0dper_ft)}{4,75 \text{ mL/s}}$
urpdpercp	Resistencia al flujo del DPEr con partículas y FCD libre de partículas antes de retirar el dispositivo. $urpdpercp = \frac{(pmbeqbasal) - (peqfrec_pre)}{4,75 \text{ mL/s}}$
urp_solo_part	Resistencia añadida al flujo del DPEr debido a las partículas a partir de la URP de cada DPEr. $urp_solo_part = \frac{(pmbeqf0dper_ft) - (peqfrec_pre)}{4,75 \text{ mL/s}}$
urpdif	Incremento de resistencias del DPEr debido a las partículas. $urpdif = (urpdpercp) - (urpdper_ft)$
urpdif_2	Fracción incremento de resistencia al flujo debido a las partículas con respecto a la resistencia del DPEr respectivo. Multiplicando por 100 se obtuvo su valor porcentual. $urpdif_2 = \frac{(urpdpercp) - (urpdper_ft)}{(urpdpercp)}$
urp1_10	Resistencia del DPEr tras la inyección de partículas en los minutos 1,5 y 10 antes de cambiar el FCD. $urp10 = \frac{(pmbeqbasal) - (peqf10)}{4,75 \text{ mL/s}}$
urp_pos_rec	Resistencia del circuito T2 después de retirar el DPEr. $urp_pos_rec = \frac{(pmbeqbasal) - (peqfpostrec)}{4,75 \text{ mL/s}}$

Tabla 3.27 . Fórmulas utilizadas para el cálculo de resistencias. DPEr= dispositivo de protección embólica de red, FCD= filtro de control distal.

3.11. Medición y cálculo de eficacia

En este apartado, se valora la eficacia de los filtros, entendida como la capacidad para retener partículas de $140 \mu\text{m} \pm 2,8 \mu\text{m}$ en el modelo hemodinámico en el modo CE (circuito de estudio). La eficacia se midió en 3 etapas descritas en la tabla 3.28.

La eficacia obtenida al final del experimento fue la *eficacia total*. Se realizó la medición de eficacia en el canal 140 y el canal 100_150 con intención de analizar aquellas partículas que podían escapar al canal 140. También se calcularon por intención de análisis todos los tamaños detectados (TTD) por el CP.

E1: Eficacia del DPEr en T1	Porcentaje de partículas de $140 \mu\text{m} \pm 2,8 \mu\text{m}$ que el DPEr es capaz de capturar al minuto 10 de su inyección en el circuito.
E2: Eficacia del DPEr en T2	Porcentaje de partículas que el DPEr es capaz de retener durante la retirada del DPEr.
E3: Eficacia total	Porcentaje de partículas que el DPEr es capaz de recuperar al final del experimento.

Tabla 3.28. Etapas de medición de eficacia del DPEr. DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

3.11.1. Fórmulas para el análisis numérico de partículas

El número de partículas retenidas por el DPEr se calculó de forma indirecta al conocer las partículas inyectadas y las partículas perdidas en T1 y T2. Se analizó en cada circuito las partículas que quedaron atrapadas gracias a los FCD de $100 \mu\text{m}$ de cada segmento. Éstas se contaron con el CP y, además, se contaron al microscopio las atrapadas en los FCD.

Al tratarse de un número conocido de partículas inyectadas (*carga de partículas*) y de las atrapadas en los segmentos T1 y T2, se puede deducir el número de partículas retenido

en el dispositivo durante el despliegue, tras la recuperación, así como las que escapan del DPEr durante la recuperación. Para este fin, se utilizaron las fórmulas descritas en la tabla 3.29.

Clave de Variable	Descripción
npr1_140	Número de partículas retenidas por el DPEr para el canal 140 en T1. Son las partículas retenidas por el DPEr tras la inyección de partículas, detectadas en el canal 140. Se obtuvo de forma indirecta con la fórmula: $npr1_{140} = (carga_{140}) - (t1_{140})$
npr1_100_150	Número de partículas retenidas por el DPEr para las partículas detectadas en el canal 100_150 en T1. Son las partículas retenidas por el DPEr tras la inyección de partículas detectadas en el canal 100_150. Se utilizó la fórmula: $npr1_{100_150} = (carga_{100_150}) - (t1_{100_150})$
npr2_140	Número de partículas retenidas detectadas en el canal 140 al final del experimento. Son las partículas retenidas por el DPEr al final del experimento detectadas en el canal 140. Se obtuvo de forma indirecta con la fórmula: $npr2_{100_150} = (carga_{140}) - [(t1_{140}) + (t2_{140})]$
npr2_100_150	Número de partículas retenidas por el DPEr para las partículas detectadas en el canal 100_150 al final del experimento. Son las partículas retenidas por el DPEr al final del experimento detectadas en el canal 100_150. Se obtuvo de forma indirecta con la fórmula: $npr2_{100_150} = (carga_{100_150}) - [(t1_{100_150}) + (t2_{100_150})]$
npf_140	Número de partículas fugadas en T2 detectadas en el canal 140. Son las partículas que fugan durante la recuperación del DPEr. Se utilizó la fórmula: $npf_{140} = (npr1_{140}) - (npr2_{140})$
npf_100_150	Número de partículas fugadas en T2 detectadas en el canal 100_150. Son las partículas que fugan durante la recuperación del DPEr. Se utilizó la fórmula: $npf_{100_150} = (npr1_{100_150}) - (npr2_{100_150})$

Tabla 3.29 Fórmulas utilizadas para calcular las partículas de forma indirecta. T1= fase de despliegue del DPEr, T2= fase de retirada del DPEr. DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

El valor de referencia de detección de partículas fue el del canal 140, que es el correspondiente a la trazabilidad validada de las partículas de $140 \mu\text{m} \pm 5\mu\text{m}$ con un error de coincidencia de 7,8%. Se analizaron también los resultados con en el canal de detección 100_150 y el número total de partículas detectadas.

El canal 200 mide cualquier partícula $\geq 200 \mu\text{m}$ y se ve afectado por artefactos como la turbulencia y el aire. Por ello, para analizar todos los tamaños detectados (TTD) se suprimieron las partículas detectadas en el canal 200:

$$TTD = (\text{Partículas totales detectadas}) - (\text{partículas detectadas en el canal 200})$$

3.11.2. Fórmulas para evaluar los sistemas de recuperación del DPEr

Como medidas de eficacia del sistema de recuperación del DPEr se desarrollaron fórmulas para calcular la ratio de suelta de partículas durante la retirada, así como la fracción de partículas perdidas con respecto a las retenidas con el DPEr desplegado (T1). La pérdida de partículas se calculó de forma directa mediante la detección con el CP de los segmentos T1, T2 y examinación de los FCD respectivos al microscopio. Para las mediciones indirectas las fórmulas utilizadas se detallan en la tabla 3.30.

Clave de Variable	Descripción
rsp_140	<p>Ratio de partículas que escapan durante la retirada del DPEr (T2) en relación con las pérdidas con el dispositivo desplegado (T1) detectadas en el canal 140. Es la probabilidad de pérdida de partículas durante la retirada del dispositivo. Representa cuantas veces más partículas se escapan durante la retirada del DPEr. Es una medida de eficacia del catéter de recuperación para su propio dispositivo. Se utilizó la fórmula:</p> $rsp_{140} = \frac{t2_{140}}{t1_{140}}$
rsp_100_150	<p>Ratio de partículas que escapan durante la recuperación del DPEr (T2) en relación con las pérdidas con el dispositivo desplegado (T1) detectadas en el canal 100_150. Es la probabilidad de pérdida de partículas durante la retirada del dispositivo. Representa cuantas veces más partículas se escapan durante la retirada del DPEr. Es una medida de eficacia del catéter de recuperación para su propio dispositivo. Se utilizó la fórmula:</p> $rsp_{100_150} = \frac{t2_{100_150}}{t1_{100_150}}$
rspt	<p>Ratio de partículas que escapan durante la recuperación del DPEr (T2) en relación con las pérdidas con el dispositivo desplegado (T1) detectadas para TTD. Es la relación entre las partículas que escapan durante la recuperación (T2) comparada con las que escapan con el DPEr abierto (T1) para TTD. Es la probabilidad de pérdida de partículas durante la retirada del dispositivo. Representa cuantas veces más partículas se escapan durante la retirada del DPEr. Es una medida de eficacia del catéter de recuperación para su propio dispositivo. Se utilizó la fórmula:</p> $rspt = \frac{t2_{total}}{t1_{total}}$
frac_npf_140	<p>Fracción del número de partículas perdidas en T2 detectadas en el canal 140. Es la fracción de partículas de 140 que fugan del DPEr durante la recuperación con respecto a las partículas capturadas en T1. Es una medida de eficacia del sistema de recuperación. Se obtiene mediante la fórmula:</p> $frac_npr_140 = \frac{(npr_140)}{(npr1_140)}$

Tabla 3.30. Fórmulas para el cálculo de la eficacia de los sistemas de recuperación del DPEr. TTD= todos los tamaños detectados, T1= fase de despliegue del DPEr, T2= fase de retirada del DPEr, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

3.11.3. Fórmulas para el cálculo de eficacia del DP_{Er}

Se consideró eficacia de captura a la proporción de partículas capturadas por el DP_{Er} durante los 10 minutos tras la inyección de partículas con el DP_{Er} desplegado (T1). La eficacia total es la proporción de recuperación de partículas del DP_{Er} al final del experimento, tomando en cuenta la pérdida de partículas que se producen durante su retirada (T2). Las fórmulas se describen en las tablas 3.31 y 3.32.

Clave de Variable	Descripción
ec_140	<p>Eficacia de captura en T1 utilizando para el cálculo los valores obtenidos en el canal 140. Se utilizó la fórmula:</p> $ec_{140} = 1 - \frac{t1_{140}}{carga_{140}}$ <p>o lo que es igual:</p> $ec_{140} = \frac{(carga_{140}) - (t1_{140})}{carga_{140}}$
ec100_150	<p>Eficacia de captura en T1, utilizando para el cálculo los valores obtenidos en el canal 100_150. Se utilizó la fórmula:</p> $ec100_{150} = 1 - \frac{t1_{100_150}}{carga_{100_150}}$ <p>o lo que es igual:</p> $ec100_{150} = \frac{(carga_{100_150}) - (t1_{100_150})}{carga_{100_150}}$
ect	<p>Eficacia de captura considerando TTD en T1. Se utilizó la fórmula:</p> $ect = 1 - \frac{t1_{total}}{carga_{total}}$ <p>o lo que es igual:</p> $ect = \frac{(carga_{total}) - (t1_{total})}{carga_{total}}$
r_beta_140	<p>Razón β detectada en el canal 140. Es la relación entre las partículas que entran al filtro y las que lo atraviesan:</p> $r_{beta_{140}} = \frac{carga_{140}}{t1_{140}}$

Tabla 3.31. Definición de las variables. Fórmulas para el cálculo de eficacia. DP_{Er}= dispositivo de protección embólica de red, CP= contador de partículas, T1= circuito en funcionamiento durante la inyección de partículas, T2= circuito en funcionamiento durante la retirada del dispositivo, DP_{Er}= dispositivo de protección embólica de red, TTD= todos los tamaños detectados.

Clave de Variable	Descripción
et_140	<p>Eficacia total captura y recuperación para las partículas detectadas en el canal 140. Es la capacidad del DP_{Er} de recuperar partículas medidas en el canal 140 durante todo el experimento. Se utilizó la fórmula:</p> $et_{140} = 1 - \frac{[(t1_{140}) + [(t2_{140})]]}{carga_{140}}$ <p>o lo que es igual:</p> $et_{140} = \frac{(carga_{140}) - [(t1_{140}) + (t2_{140})]}{carga_{140}}$
et_100_150	<p>Eficacia de captura y recuperación para las partículas detectadas en el canal 100_150. Es la capacidad del DP_{Er} de recuperar partículas medidas en el canal 100_150 durante todo el experimento. Se utilizó la fórmula:</p> $et_{100_150} = 1 - \frac{[(t1_{100_150}) + [(t2_{100_150})]]}{carga_{100_150}}$ <p>o lo que es igual:</p> $et_{100_150} = \frac{(carga_{100_150}) - [(t1_{100_150}) + (t2_{100_150})]}{carga_{100_150}}$
ett	<p>Eficacia de captura y recuperación para TTD por el CP. Es la capacidad del DP_{Er} de recuperar partículas medidas en el canal 140 durante todo el experimento. Se utilizó la fórmula:</p> $ett = 1 - \frac{[(t1_{total}) + [(t2_{total})]]}{carga_{total}}$ <p>o lo que es igual:</p> $ett = \frac{(carga_{total}) - [(t1_{total}) + (t2_{total})]}{carga_{total}}$
r_beta_final_140	<p>Razón β medida en el canal 140 al final del experimento. Es la relación entre las partículas que entran en el filtro y las que escapan al final del experimento:</p> $r_{beta_final} = \frac{carga_{140}}{(t1_{140} + t2_{140})}$

Tabla 3.32. Definición de variables. Fórmulas para el cálculo de eficacia al final del experimento. DP_{Er}= dispositivo de protección embólica de red, CP= contador de partículas, T1= circuito en funcionamiento durante la inyección de partículas, T2= circuito en funcionamiento durante la retirada del dispositivo, DP_{Er}= dispositivo de protección embólica de red, TTD= todos los tamaños detectados.

3.12. Organigrama del experimento

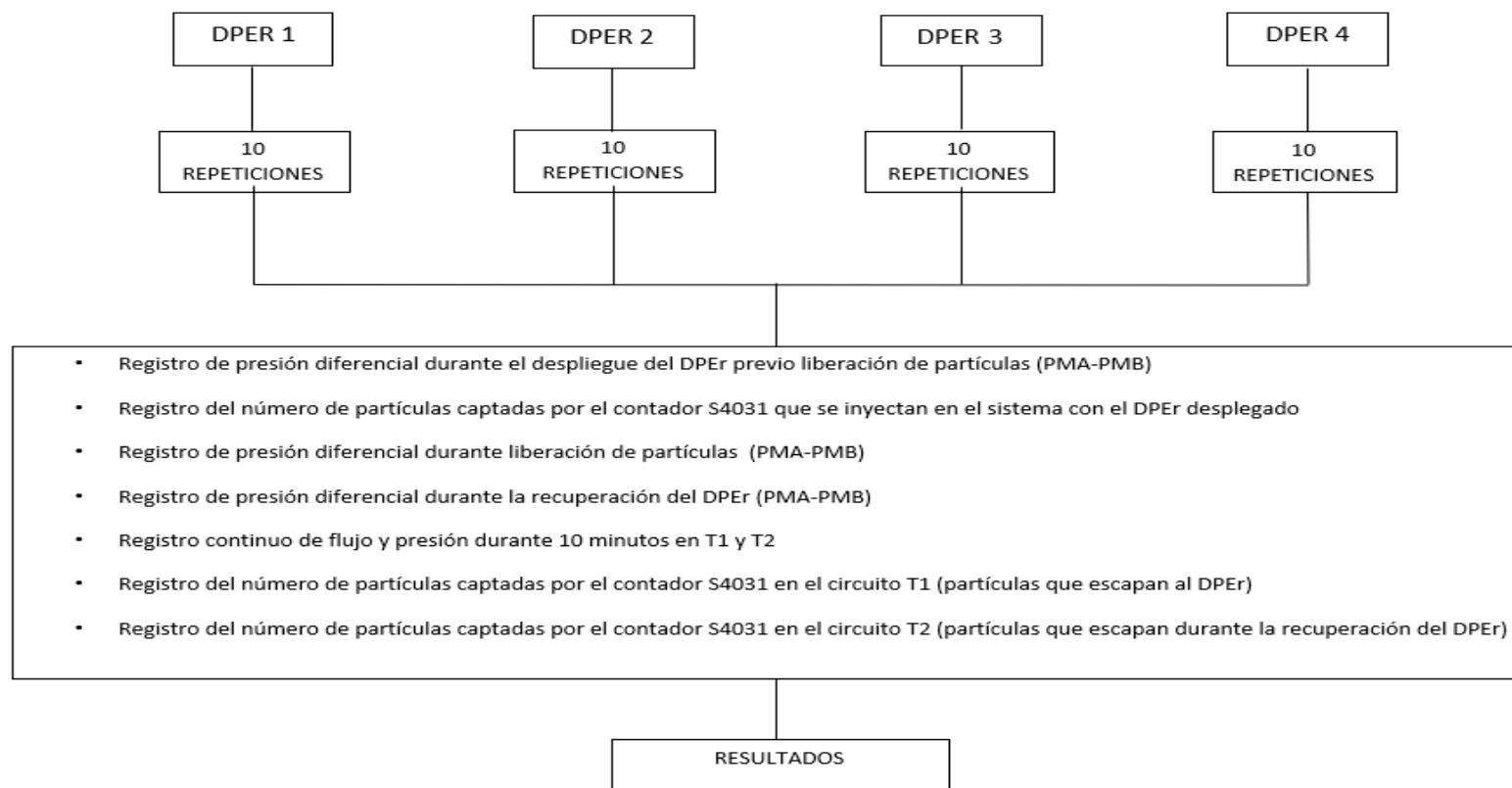


Tabla 3.33. Organigrama del estudio. Se realizaron 10 repeticiones en iguales condiciones de carga de partículas, presión, flujo y temperatura. Los datos recogidos se explican en el recuadro. En los resultados calculamos la resistencia al flujo generada por los dispositivos durante su despliegue y colmatación, además de la eficacia de captación durante el despliegue y tras la retirada del DPER.

3.13. Imagen de alta definición.

Se obtuvieron imágenes de alta definición con un instrumento de micro imagen digital Leica DMD108 (Leica Microsystems, Alemania) que incorpora una cámara de alta sensibilidad y un potente procesador integrados (figura 3.43). Este microscopio permitió obtener micro imágenes de los dispositivos en una pantalla en formato digital con una alta precisión para medición de la geometría, diámetros y longitudes. Se captaron imágenes de las esferas de 140 μm , FCD y los DPEn con almacenamiento en tiempo real y se obtuvo información sobre diámetros, longitudes, y estructuras. Los DPEn se analizaron antes y después de su uso.

Las medidas obtenidas permitieron incorporar las imágenes a escala en programas de diseño y a partir de ellas confeccionar modelos digitales tridimensionales: AutoCAD® 2017 (Autodesk Inc., Mill Valley, Estados Unidos), Rhinoceros® 3D (Robert McNeel & Associates, Estados Unidos) y Grasshopper® (Robert McNeel & Associates, Estados Unidos)¹¹⁷. Una vez dibujados en AutoCAD® y Rhinoceros®, los modelos digitales permitieron obtener cualquier información sobre sus propiedades geométricas, ya sea visualizándolos en forma de volúmenes tridimensionales como empleando sus proyecciones diédricas bidimensionales: alzados, plantas y secciones. La aplicación Grasshopper es un programa de modelado paramétrico que nos permitió ajustar en tiempo real la proporción de vacíos a distintas hipótesis de geometría, de esta forma se pudieron calcular volúmenes y superficies de cada filtro. De esta forma, se calculó la superficie total de membrana, la superficie porosa que denominaremos **membrana vacía** y la membrana sin poros que denominaremos **membrana llena**. Para el correcto cálculo del volumen se suprimió el volumen ocupado por la guía central.

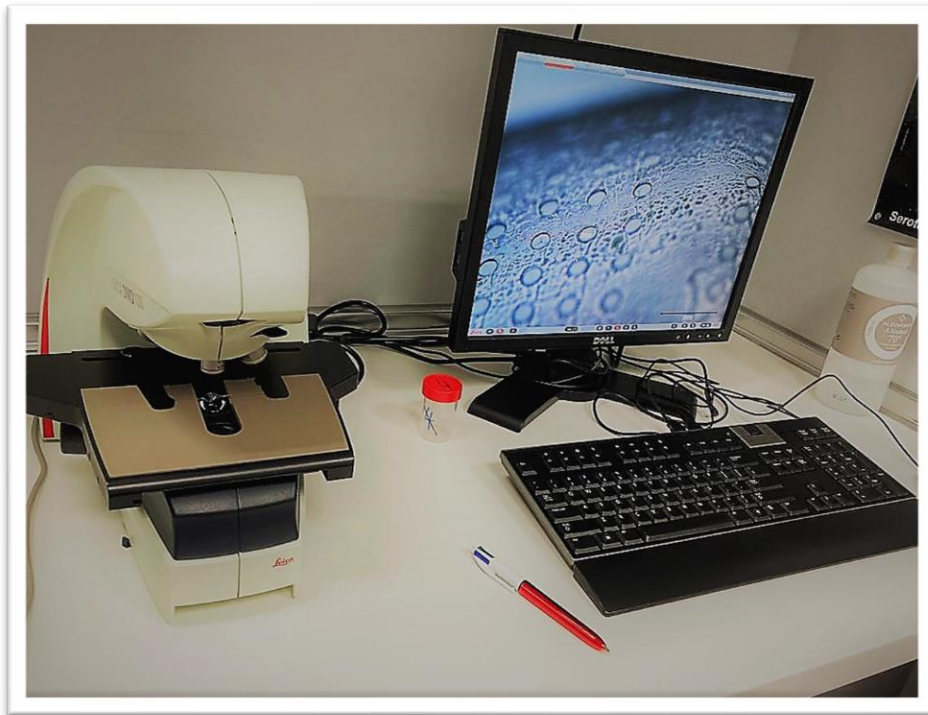


Figura 3.43. Dispositivo de micro imagen digital Leica DMD108.

El método utilizado fue el siguiente: (1) Se insertaron fotografías a escala 1:1 con medidas de referencia en AutoCAD® para poder dibujar sobre ella en su verdadera magnitud y tomar medidas nuevas; (2) A partir de estas proyecciones bidimensionales obtenidas de las fotografías del microscopio se construyó el modelo tridimensional en AutoCAD® y se exportó a Rhinoceros® para poder editarlo con mayor facilidad; (3) La información relativa a longitudes, superficies e hipótesis de saturación con partículas se obtuvo en AutoCAD® a partir del modelo anterior, la referida a volúmenes se obtuvo en Rhinoceros® por su mayor exactitud en la gestión de modelos tridimensionales de gran tamaño; (4) En los casos donde el filtro tenía excesiva complejidad o su geometría no se ajustaba a figuras geométricas regulares de definición sencilla, como es el caso del DPER 2, se empleó Grasshopper® por su versatilidad para redefinir el aspecto de la geometría en tiempo real gracias a su metodología de dibujo basada en criterios paramétricos.

De esta forma se pudo determinar las superficies de interés que se definen a continuación:

- La **membrana vacía** es la superficie de membrana perforada que permite el paso de flujo y partículas de menor tamaño al poro.
- La **membrana llena** es la superficie no perforada que impide el paso al flujo y retiene las partículas de tamaño superior al poro o espacio.

Se calculó la porosidad y densidad de poro con las fórmulas de la tabla 3.34.

Variable	Definición y fórmula
Porosidad	Es la proporción de espacios vacíos con respecto a la superficie total del filtro $\text{Porosidad} = \frac{\text{Superficie de membrana vacía}}{\text{Superficie total de membrana}} \cdot 100$
Densidad de poro	Es la relación entre los espacios vacíos y los espacios llenos $\text{Densidad} = \frac{\text{Número de poros}}{\text{Superficie total de membrana}}$

Tabla 3.34. Fórmulas para el cálculo de porosidad y densidad de poro.

3.14. Análisis estadístico

Los datos se expresaron mediante media (desviación estándar) y mediana (1º, 3º cuartil) en el caso de variables numéricas y mediante frecuencias absolutas (relativas: porcentajes, ratio) en el caso de variables categóricas. Para contrastar la existencia de diferencias entre los distintos filtros comparados en el canal de medida 140 respecto de los resultados de los valores detectados en el canal 100_150, se ajustaron modelos de regresión lineal múltiple, incluyendo como variable predictora, además del modelo de filtro, la variable *n_carga_100_150*. Al utilizar esta variable nos permitió corregir las posibles diferencias entre filtros por el cambio de valor de detección de 100 µm a 150 µm.

De cada uno de los modelos se realizó un contraste Tukey, estimando las diferencias por pares entre todos los modelos de filtro comparados. Los p-valores inferiores a 0,05 se

consideraron estadísticamente significativos. Adicionalmente, se estimaron intervalos de confianza al 95% para cada una de las comparaciones realizadas. Se comprobó el cumplimiento de las asunciones de todos los modelos mediante la representación de las gráficas de residuos. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el software R, versión 3.6.3¹¹⁸ y los paquetes Multcomp versión 1.4-12¹¹⁹ y ClickR versión 0.4.47¹²⁰. Las correlaciones se analizaron mediante la prueba de correlación de Pearson (R) con su coeficiente de determinación (R^2). Para la fuerza de correlación se utilizó la escala propuesta por Evans basado en la escala general de Likert (tabla 3.34)¹²¹.

<i>Valor</i>	<i>Fuerza de correlación</i>
0	Ausente
>0 a $<0,2$	Muy débil
$\geq 0,2$ a $<0,4$	Débil
$\geq 0,4$ a $<0,6$	Moderada
$\geq 0,6$ a $<0,8$	Elevada
$\geq 0,8$ a 1	Muy elevada

Tabla 3.35. Fuerza de correlación para el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados

Capítulo 4. Resultados

El modelo hemodinámico *in vitro* demostró estabilidad de los parámetros basales controlados de presión y flujo durante las pruebas con variabilidad prácticamente nula.

4.1. Análisis de la carga de partículas

Para cada experimento se empleó un volumen de 15 mm³ de suspensión concentrada de partículas, obtenido con micropipeta del frasco original. Éstas se inyectaron de forma monitorizada al pasar por el contador de partículas (CP) hasta obtener un número aproximado de 1600. Se registraron también las detecciones en los canales de rango 100_150 y las totales. Los valores se presentan en la tabla 4.1.

Clave de variable	DPEr1	DPEr2	DPEr3	DPEr4	Total
	Promedio (DE) Mediana (Q1-Q3) n=10	Promedio (DE) Mediana (Q1-Q3) n=10	Promedio (DE) Mediana (Q1-Q3) n=10	Promedio (DE) Mediana (Q1-Q3) n=10	Promedio (DE) Mediana (Q1-Q3) n=40
n_carga_140 (partículas detectadas en el canal 140)	1.906,7 (241,7)	1.731,4 (259,98)	1.663,7 (327,54)	1.738,4 (317,07)	1.760,05 (292,00)
	1.806 (1735,75-2125,5)	1.687,5 (1619,75-1804,5)	1.722 (1447,75-1924,25)	1.707 (1476,25-1903,5)	1.736,5 (1572,25-1948,5)
n_carga_100_150 (partículas detectadas en el canal 100_150)	3.731,8 (490,6)	3.415,2 (384,58)	3.154,1 (619,38)	3.367,4 (615,9)	3.417,13 (556,33)
	3.643,5 (3.473,5-4.177,25)	3.304,5 (3.285,75-3.661)	3.457 (2.648-3.577,5)	3.341,5 (2.821,75-3.698,25)	3.452 (3.013,75-3.734,75)
n_carga_total (todas las partículas detectadas ≤ 200 µm por el CP)	4.353,6 (572,79)	3.989,4 (451,42)	3.465,2 (821,54)	3.767,8 (652,12)	3.969 (626,85)
	4.241,5 (4.033-4.850,25)	3.882 (3.822,75-4.277,5)	3.546 (3.004-4.077,25)	3.614 (3.243,5-4.176,75)	4.023 (3.523-4.311,75)

Tabla 4.1. Valores obtenidos de número de partículas en la carga inyectada por tipo de dispositivo. DE= desviación estándar, Q1= primer cuartil, Q3= tercer cuartil, DPEr= dispositivo de protección embólica de red, CP= contador de partículas.

El valor de referencia para el cálculo de eficacia fue el canal 140. Los valores obtenidos en el canal 100_150 se utilizaron como variable de control en el caso de que el 140 no fuera capaz de reconocer todas las microesferas inyectadas. Para contrastar estas diferencias, se ajustaron los modelos de regresión lineal múltiple, añadiendo la variable $n_carga_100_150$ como variable predictora. Esto nos permitió corregir las posibles diferencias entre filtros por el cambio de valor de detección en el canal 100_150.

A pesar de que el número de partículas se incrementó al ampliar los canales, este aumento fue proporcional, con un patrón similar que no interfirió en el análisis de eficacia (figura 4.1).

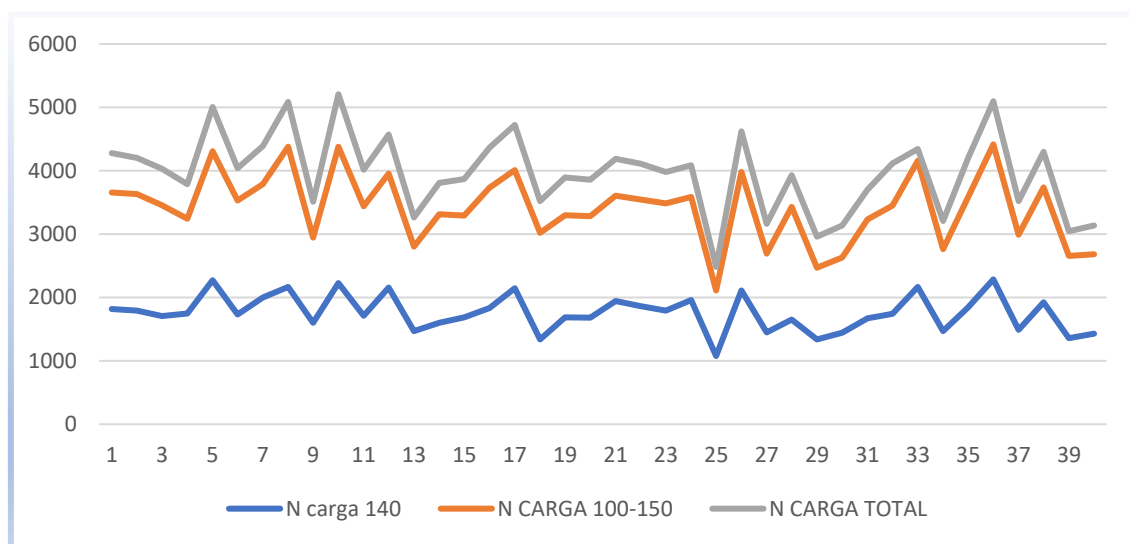


Figura 4.1. Distribución comparativa entre los valores por trazabilidad 140, 100-150 y todos los valores (40 mediciones, 10 por dispositivo). Se observa la similitud del patrón y una menor variación en el grupo 140 (grupo de referencia). N carga 140= partículas detectadas en el canal 140, N carga 100-150= partículas detectadas entre los canales 100 a 150, N carga total= todas las partículas detectadas.

Después de cada inyección se realizó un lavado con SSF ultrafiltrado, incluyendo las escasas detecciones en el análisis total. ***La comparación de las cargas inyectadas en el canal 140 y analizada mediante regresión lineal múltiple (RLM) no encontró diferencias entre los cuatro grupos (tabla 4.2).***

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	1.906,7	91,354	1.721,426	2.091,974	<0,001
dper2	-175,3	129,194	-437,317	86,717	0,183
dper3	-243	129,194	-505,017	19,017	0,068
dper4	-168,3	129,194	-430,317	93,717	0,201
R2 **	0,09				
R2 ajustado	0,02				

Tabla 4.2. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $n_carga_140 \sim filtro$. Se demuestra que la carga de partículas medida en el canal 140 fue similar para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** coeficiente de determinación

Este resultado se confirmó comparando por pares todos los modelos mediante la prueba de contraste Tukey (tabla 4.3, figura 4.2).

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-175,3	129,193	0,533
dper3 - dper1	-243,0	129,193	0,253
dper4 - dper1	-168,3	129,193	0,567
dper3 - dper2	-67,7	129,193	0,952
dper4 - dper2	7,0	129,193	0,999
dper4 - dper3	74,7	129,193	0,937

Tabla 4.3. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable n_carga_140 . Se comprueba que las partículas inyectadas detectadas en el canal 140 para los 4 grupos de modelos eran similares. ES = error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

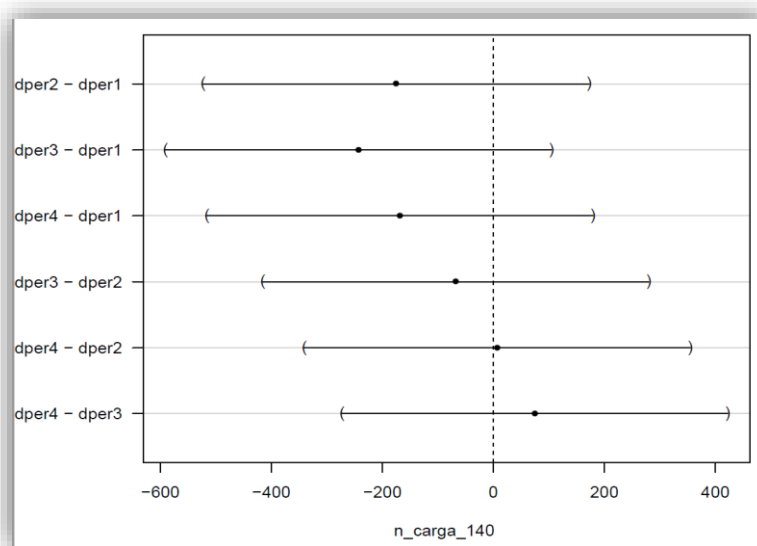


Figura 4.2. Gráfica de residuos de la prueba de contraste Tukey. No se pueden demostrar diferencias entre los valores medios de partículas inyectadas en los pares de modelos comparados. dper= dispositivo de protección embólica de red.

Se analizó también la carga de inyección en el canal 100_150 mediante RLM (tabla 4.4), en la cual no se observaron diferencias significativas para los modelos DPER1, DPER2 y DPER4.

A pesar de existir una aparente diferencia para el DPER3 en la RLM, esta fue descartada con la prueba de contraste Tukey, con la cual **se demostró que no había diferencias significativas entre grupos para los valores detectados de carga en el canal 100_150** (tabla 4.5, figura 4.3).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	3.731,8	169,673	3.387,68	-075,91	<0,001
dper2	-316,6	239,954	-803,25	- 170,05	0,195
dper3	-577,7	239,954	-1064,35	-91,05	0,021
dper4	-364,4	239,954	-851,05	- 122,25	0,138
R2**	0,1414				
R2 ajustado	0,0698				

Tabla 4.4. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $n_{carga_100_150} \sim \text{filtro}$. Se observa que no existían diferencias en la carga de partículas inyectadas medida en el rango 100-150 para todos los modelos excepto para DPER3. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-316,6	239,953	0,556
dper3 - dper1	-577,7	239,953	0,093
dper4 - dper1	-364,4	239,953	0,437
dper3 - dper2	-261,1	239,953	0,698
dper4 - dper2	-47,8	239,953	0,997
dper4 - dper3	213,3	239,953	0,810

Tabla 4.5. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable $n_{carga_100_150}$. Se demuestra que no existen diferencias en el número de partículas inyectadas detectadas en los canales con rango 100-150 entre los grupos de modelos. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

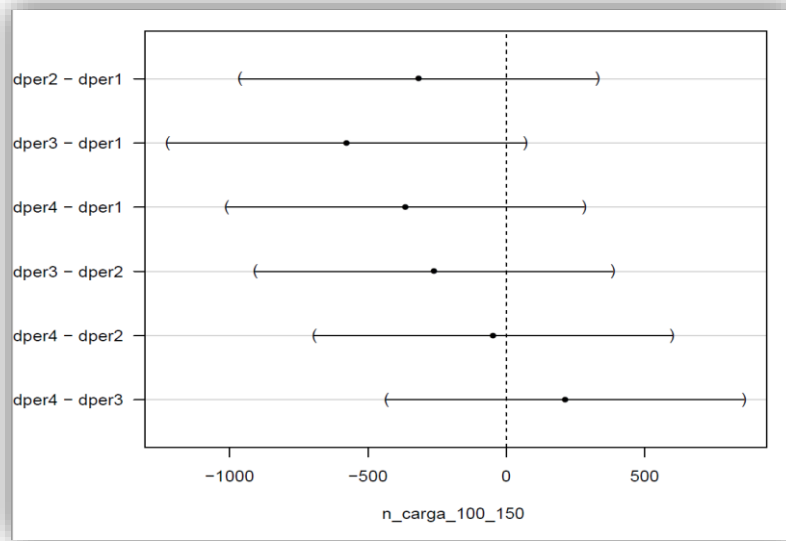


Figura 4.3. Gráfica de residuos para la carga detectada en el canal 100_150. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias de partículas inyectadas detectadas en el canal 100_150. No existieron diferencias en la carga inyectada entre los modelos comparados. dper= dispositivo de protección embólica de red.

4.2. Análisis de flujos

Se analizaron los flujos obtenidos en las diferentes fases del experimento que se presentan en la figura 4.4.



Figura 4.4. Fases del experimento. La modificación del flujo por el DPEr sin partículas se estudió en el circuito preparatorio (C) y en el circuito de estudio (D), cuya diferencia radicó en la presencia o no del filtro de control distal. DPEr= dispositivo de protección embólica de red. La resistencia del segmento del circuito preparatorio y estudio fue igual a 0.

Para conocer la influencia del DPEr vacío, se analizaron los valores de flujo registrados en el circuito preparatorio (CPr) y de estudio (CE). Además, se investigaron los cambios antes y después de la inyección de partículas, así como tras la retirada del dispositivo. Los resultados se presentan en la tabla 4.6.

Clave de variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
f_{basal} L/min (Flujo inicial en el circuito de estudio)	0,285 (0)	0,285 (0)	0,285 (0)	0,285 (0)	0,285 (0)
	0,285 (0,285- 0,285)	0,285 (0,285- 0,285)	0,285 (0,285- 0,285)	0,285 (0,285- 0,285)	0,285 (0,285- 0,285)
f_{0dper} L/min (Flujo distal al DPEr en el circuito preparatorio)	0,21 (0,01)	0,29 (0)	0,26 (0)	0,23 (0)	0,25 (0,03)
	0,21 (0,21- 0,22)	0,29 (0,28- 0,29)	0,26 (0,26- 0,26)	0,24 (0,23- 0,24)	0,25 (0,23- 0,27)
f_{0dper_ft1} L/min (Flujo distal al DPER en el circuito de estudio)	0,2 (0,01)	0,28 (0)	0,25 (0,01)	0,22 (0)	0,24 (0,03)
	0,2	0,28	0,25	0,22	0,24
	(0,2- 0,21)	(0,28- 0,28)	(0,25- 0,25)	(0,22- 0,22)	(0,22- 0,26)
f₁ L/min (Flujo distal al DPEr al minuto 1 de la inyección de partículas)	0,1 (0,01)	0,14 (0,01)	0,17 (0,01)	0,05 (0,01)	0,11 (0,05)
	0,1 (0,09- 0,1)	0,14 (0,13- 0,14)	0,16 (0,16- 0,17)	0,04 (0,04- 0,05)	0,12 (0,08- 0,16)
f₅ L/min (Flujo distal al DPEr al minuto 5 de la inyección de partículas)	0,1 (0,01)	0,14 (0,01)	0,17 (0,01)	0,04 (0,01)	0,11 (0,05)
	0,1 (0,09- 0,1)	0,14 (0,13- 0,14)	0,16 (0,16- 0,17)	0,04 (0,04- 0,05)	0,12 (0,08- 0,16)
f₁₀ L/min (Flujo distal al DPEr al minuto 10 de la inyección de partículas)	0,1 (0,01)	0,14 (0,01)	0,17 (0,01)	0,04 (0,01)	0,11 (0,05)
	0,1 (0,09- 0,1)	0,14 (0,13- 0,14)	0,16 (0,16- 0,17)	0,04 (0,04- 0,05)	0,12 (0,08- 0,16)
f_{dper_part} L/min (Flujo distal al DPEr antes de su retirada)	0,14 (0,01)	0,27 (0)	0,19 (0,01)	0,05 (0,01)	0,17 (0,08)
	0,15 (0,13- 0,15)	0,28 (0,28- 0,28)	0,19 (0,19- 0,19)	0,05 (0,05- 0,06)	0,18 (0,11- 0,22)
frec_post L/min (Flujo del circuito tras la retirada del DPEr)	0,26 (0,01)	0,28 (0)	0,28 (0)	0,27 (0,01)	0,27 (0,01)
	0,26 (0,24- 0,26)	0,28 (0,28- 0,28)	0,28 (0,28- 0,28)	0,27 (0,26- 0,28)	0,28 (0,26- 0,28)

Tabla 4.6. Valores obtenidos de flujo para cada modelo y total. DE= desviación estándar, Q1= primer cuartil, Q3= tercer cuartil. DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

4.2.1. Circuito preparatorio (CPr)

Al analizar comparativamente los valores de flujo distal al DPER obtenidos en la fase C (variable f_{0dper}), se hallaron diferencias significativas entre los modelos en la RLM con un menor flujo para el DPER1 como se observa en la tabla 4.7.

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	0,208	0,004	0,199	0,218	<0,001
dper2	0,076	0,002	0,072	0,079	<0,001
dper3	0,049	0,002	0,045	0,052	<0,001
dper4	0,023	0,002	0,019	0,026	<0,001
n_carga_100_150**	0		0	0	0,421
R ² ***	0,985				
R ² ajustado	0,9832				

Tabla 4.7. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $f_{0dper} \sim \text{filtro} + n_{\text{carga}_{100_150}}$. Demuestra que el flujo en la zona de estudio con el DPER desplegado en el circuito preparatorio es distinto en todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de corrección

*** coeficiente de determinación

La prueba de contraste de Tukey demostró que estas diferencias existieron para todas las comparaciones entre los modelos (tabla 4.8, figura 4.5).

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	0,075	0,001	< 0,001
dper3 - dper1	0,048	0,001	< 0,001
dper4 - dper1	0,022	0,001	< 0,001
dper3 - dper2	-0,027	0,001	< 0,001
dper4 - dper2	-0,052	0,001	< 0,001
dper4 - dper3	-0,025	0,001	< 0,001

Tabla 4.8. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable f_{0dper} . Se demuestra que el flujo en la zona de estudio con el DPER desplegado en el circuito preparatorio es distinto en las parejas contrastadas. ES= error estándar, IC = intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

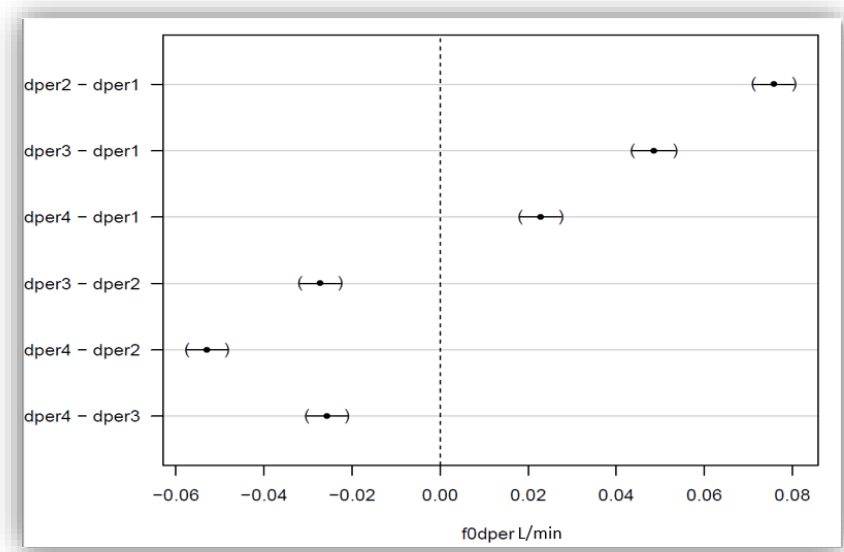


Figura 4.5. Gráfica de residuos de la prueba de contraste Tukey para la modificación de flujo provocada por los DPER en el CPR (variable $f0dper$). La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias en L/min. Se observan las diferencias en todas las comparaciones. dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón de flujos distal a los modelos, ordenado de menor a mayor fue el siguiente:



4.2.2. Circuito de estudio (CE)

Al incorporar el filtro de control en segmento T1 (FCD-1), en la fase D (variable $f0dper_ft$), se observó un descenso del flujo distal para todos los dispositivos, siendo estas diferencias significativas en la RLM (tabla 4.9).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	0,2	0,006	0,188	0,212	<0,001
dper2	0,072	0,002	0,068	0,077	<0,001
dper3	0,047	0,002	0,042	0,052	<0,001
dper4	0,02	0,002	0,016	0,025	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,565
R ^{2***}	0,9725				
R ² ajustado	0,9694				

Tabla 4.9. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $f0dper_ft \sim filtro + n_carga_100_150$. Se demuestra que el flujo en la zona de estudio con DPER desplegado y FCD-1 es distinto en todos los modelos. ES= error estándar, IC = intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de corrección

*** coeficiente de determinación

Se comprobaron estos resultados mediante la prueba de contraste de Tukey, donde se demostraron diferencias en todas las comparaciones posibles (tabla 4.10, figura 4.6).

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	0,072	0,002	<0,001
dper3 - dper1	0,047	0,002	<0,001
dper4 - dper1	0,020	0,002	<0,001
dper3 - dper2	-0,025	0,002	<0,001
dper4 - dper2	-0,051	0,002	<0,001
dper4 - dper3	-0,026	0,002	<0,001

Tabla 4.10. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable $f0dper_ft$. Se demuestra que el flujo en la zona de estudio con FCD-1 se modifica por el DPER y es distinto para todos los modelos contrastados por parejas. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

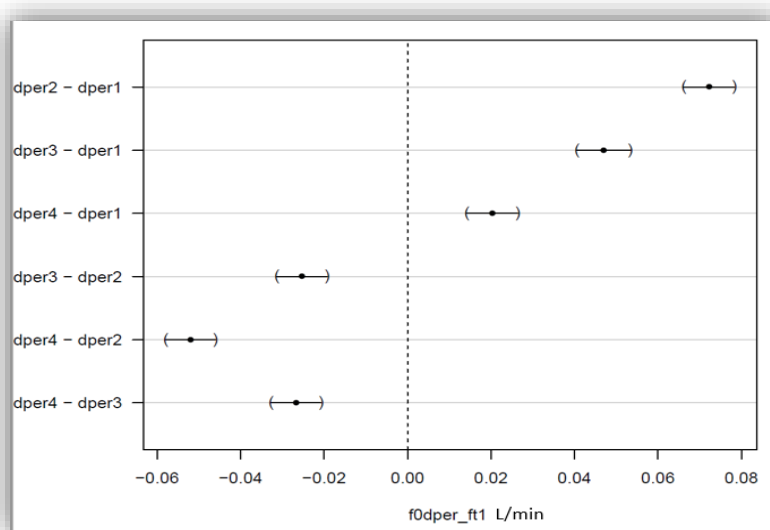


Figura 4.6. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable $f0dper_ft$. Se observa que los valores de flujos distales al DPER desplegado son distintos entre los modelos. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias. dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón de flujo distal al DPER ordenado de menor a mayor fue igual en el CPr y CE:



4.2.3. Modificaciones de flujo en el DPER con partículas

Las fórmulas utilizadas para el cálculo de diferencias y porcentajes se describen en materiales y métodos.

4.2.3.1. Flujo post-inyección de partículas en T1

Tras la inyección de partículas la disminución del flujo fue mayor, estos cambios se observaron desde el primer minuto y permanecieron inalterados durante los minutos 5 y 10 (tabla 4.6). Los datos obtenidos en el minuto 1, 5 y 10 fueron analizados en conjunto. Se observaron diferencias entre todos los modelos en la RLM y en la prueba de contraste de Tukey. **El menor flujo se obtuvo con el DPER1 (0,1 L/min \pm 0,01 L/min) seguido del DPER4 (0,04 L/min \pm 0,01 L/min), el DPER2 (0,14 L/min \pm 0,01) y finalmente el DPER3 (0,17 mL/min \pm 0,01 mL/min).**

Estos cambios se debieron a la captación de partículas por el DPEr y la presencia de partículas fugadas captadas por el FCD-1 aumentando sus resistencias. En esta fase, el DPEr3 fue el que menos alteró el flujo. Las diferencias fueron significativas para todos los modelos en la RLM (tabla 4.11). Asimismo, se comprobaron las diferencias mediante la prueba de contraste Tukey (tabla 4.12, figura 4.8).

Variables	Coficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	0,122	0,013	0,095	0,149	<0,001
dper2	0,038	0,005	0,028	0,048	<0,001
dper3	0,066	0,005	0,055	0,077	<0,001
dper4	-0,054	0,005	-0,064	-0,043	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,047
R ² ***	0,9517				
R ² ajustado	0,9461				

Tabla 4.11. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $f_{10} \sim \text{filtro} + n_{\text{carga}}_{100_150}$. Se demuestra que el flujo distal al DPEr a los 10 minutos de la inyección de partículas es distinto para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPEr1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor P
dper2 - dper1	0,038	0,005	<0,001
dper3 - dper1	0,065	0,005	<0,001
dper4 - dper1	-0,053	0,005	<0,001
dper3 - dper2	0,027	0,004	<0,001
dper4 - dper2	-0,091	0,004	<0,001
dper4 - dper3	-0,119	0,004	<0,001

Tabla 4.12. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores para la variable f_{10} . Se demuestra que el flujo en la zona de estudio a los 10 minutos de la inyección de partículas es distinto para todos los modelos contrastados por parejas en todas sus posibilidades. dper= dispositivo de protección embólica de red.

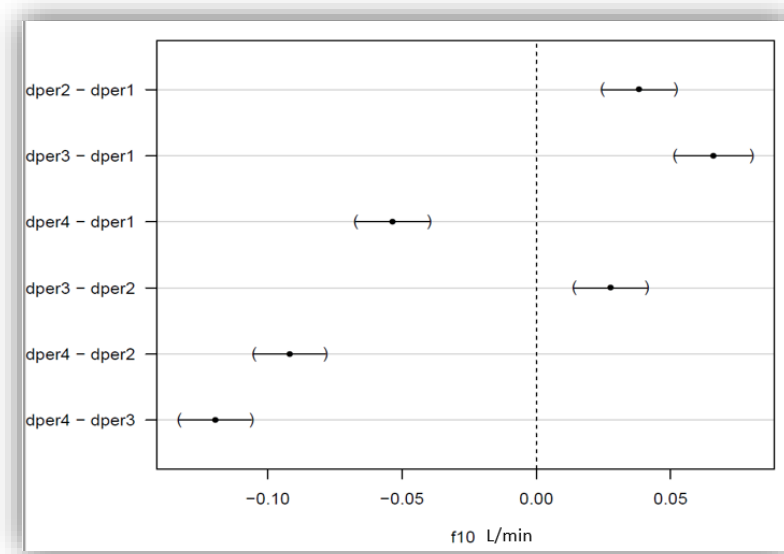


Figura 4.7. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para valores para la variable f10. Se observa que los flujos obtenidos a los 10 minutos de la inyección son distintos en todas las comparaciones. La abscisa representa la diferencia de medias. dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón obtenido ordenado de menor a mayor flujo en este caso fue el siguiente:



4.2.3.2. Flujo post inyección de partículas con filtro de control limpio (FCD-2)

Tras desviar el flujo a T2 con el FCD-2 libre de partículas, se pudo medir la modificación real de flujo provocada por la inyección de partículas. **Se observaron diferencias significativas en la RLM** (tabla 4.13) **y con la prueba de contraste de Tukey** (tabla 4.14, figura 4.8).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95 inferior	IC 95 superior	Valor P
Intercepto (dper1)*	0,156	0,012	0,132	0,179	<0,001
dper2	0,13	0,004	0,121	0,139	<0,001
dper3	0,049	0,005	0,04	0,059	<0,001
dper4	-0,09	0,004	-0,099	-0,081	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,249
R ² ***	0,9876				
R ² ajustado	0,9862				

Tabla 4.13. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $fdper_part \sim filtro + n_carga_{100_150}$. Se demuestra que el flujo distal al DPER con partículas y FCD-2 limpio es distinto para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor P
dper2 - dper1	0,130	0,004	<0,001
dper3 - dper1	0,049	0,004	<0,001
dper4 - dper1	-0,090	0,004	<0,001
dper3 - dper2	-0,080	0,004	<0,001
dper4 - dper2	-0,220	0,004	<0,001
dper4 - dper3	-0,139	0,004	<0,001

Tabla 4.14. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores para la variable $fdper_part$. Se demuestra que el flujo tras la inyección de partículas con el FCD-2 limpio es distinto para todos los modelos. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

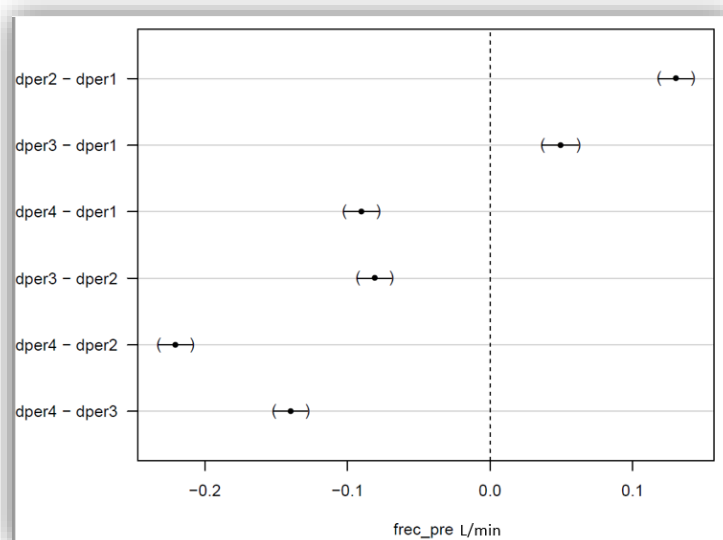


Figura 4.8. Gráfica de residuos de la prueba de contraste Tukey de la variable $fdper_part$. Se representan las diferencias detectadas antes de la retirada del DPER en todas las comparaciones.

El DPER4 presentó el menor flujo seguido del DPER1, DPER3 y DPER2 siguiendo el siguiente patrón de menor a mayor flujo:



4.2.3.3. Flujo tras la retirada del DPER

Las alteraciones de flujo resultantes tras la retirada del DPER, con el circuito funcionando en T2, representan la influencia de las partículas captadas por el FCD-2. En todos los dispositivos se restauró casi al nivel del flujo de estudio (0,285 L/min), aunque con alguna diferencia: DPER1 (0,257 L/min \pm 0,014 L/min), DPER4 (0,268 L/min \pm 0,012 L/min), DPER2 (0,281 L/min \pm 0,003 L/min) y DPER3 (0,285 L/min \pm 0,00 L/min) ordenados de menor a mayor flujo.

Aunque en la RLM se observaban diferencias entre los modelos (tabla 4.15), la prueba de contraste Tukey demostró que éstas no se mantenían en todas las comparaciones por pares. Como veremos más adelante *los dispositivos con mayor fuga de partículas en esta fase (DPER1 y DPER4) tuvieron una mayor alteración de flujo (diferencia de 8 mL/min \pm 2,4; $p=0,14$), por otro lado, aquellos con menos pérdida (DPER2 y DPER3) recuperaron el flujo casi a valores iniciales sin diferencias significativas entre ellos (diferencia de 2 mL/min \pm 1,2; $p=0,88$). Los resultados se presentan en la tabla 4.16 y figura 4.9.*

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	0,279	0,01	0,258	0,3	<0,001
dper2	0,022	0,004	0,014	0,03	<0,001
dper3	0,025	0,004	0,016	0,033	<0,001
dper4	0,009	0,004	0,001	0,017	0,036
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,03
R ² ***	0,6706				
R ² ajustado	0,6329				

Tabla 4.15. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $frec_post \sim filtro + n_carga_100_150$. Se observa que tras retirar el DPER (T2) el flujo se mantiene distinto para todos los modelos debido a las resistencias generadas por el FCD-2 que ha captado partículas. ES= error estándar, IC = intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia.

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	0,022	0,004	<0,001
dper3 - dper1	0,024	0,004	<0,001
dper4 - dper1	0,008	0,004	0,14
dper3 - dper2	0,002	0,003	0,88
dper4 - dper2	-0,013	0,003	0,008
dper4 - dper3	-0,016	0,003	0,001

Tabla 4.16. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores para la variable *frec_post*. Se demuestra que existen diferencias de flujo tras la retirada del DPEr excepto entre las comparaciones de modelos DPEr4 vs DPEr1 y DPEr3 vs DPEr2. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

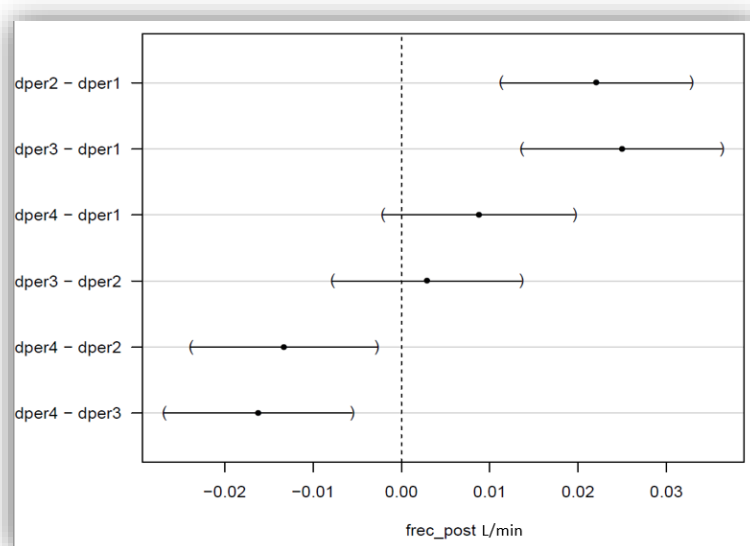


Figura 4.9. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable *frec_post*. La abscisa representa la diferencia entre medias del flujo tras la retirada del DPEr. Se demuestran las diferencias excepto para DPEr4 vs DPEr1 y DPEr3 vs DPEr2. dper= dispositivo de protección embólica de red.

Ordenado de menor a mayor flujo, el patrón del circuito T2 después de la retirada del DPEr, manteniendo el FCD-2, fue el siguiente:



4.2.4. Variación de flujo

A continuación, se presenta el análisis de las diferencias de flujo obtenidas antes y después de la inyección de partículas.

4.2.4.1. Variación de flujo por el DPEr sin partículas

La disminución global del flujo provocada por el DPEr desplegado fue del 16,62% ± 11%. El que más disminuyó fue el DPEr1 (28,77% ± 1,46%), seguido del DPEr4 (21,75% ± 0,92%), DPEr3 (12,46% ± 1,19%), y finalmente el DPEr2 (3,51% ± 0%) cuya modificación fue mínima, aunque significativa ($p < 0,001$). El análisis descriptivo se presenta en la tabla 4.17.

Clave de variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1- Q3) n=10	Mediana (Q1- Q3) n=10	Mediana (Q1- Q3) n=40
cfsp en L/min (caída de flujo antes y después de la inyección de p.)	0,08 (0,01)	0,01 (0)	0,04 (0,01)	0,06 (0)	0,05 (0,03)
	0,08 (0,08- 0,08)	0,01 (0,01- 0,01)	0,04 (0,03- 0,04)	0,06 (0,06- 0,06)	0,05 (0,02- 0,07)
cfsp_2 (porcentaje de caída de flujo antes y después de la inyección de p.)	28,77% (2,37%)	3,51% (0,00%)	12,46% (1,93%)	21,75% (1,48%)	16,62% (11%)
	28,07% (26,75%- 0,29,82%)	3,51% (3,51%- 3,51%)	12,28% (10,96%- 12,28%)	22,81% (21,05%- 22,81%)	17,11% (10,22%- 23,51%)

Tabla 4.17. Modificaciones de flujo en L/min y porcentaje de diferencia de flujo en las distintas etapas del experimento. Descripción de variables en la tabla 4.19. cfsp= caída de flujo sin partículas, cfsp_2= fracción de caída con respecto al flujo de estudio, p= partículas.

El análisis estadístico por RLM (tabla 4.18) demostró que, **en esta fase, la diferencia de flujo fue distinta para todos los dispositivos**, lo cual se comprobó mediante la prueba de contraste de Tukey (tabla 4.19, figura 4.10).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	0,085	0,006	0,073	0,097	<0,001
dper2	-0,072	0,002	-0,077	-0,068	<0,001
dper3	-0,047	0,002	-0,052	-0,042	<0,001
dper4	-0,02	0,002	-0,025	-0,016	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,565
R ² ***	0,9725				
R ² ajustado	0,9694				

Tabla 4.18. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $cfsp \sim \text{filtro} + n_carga_100_150$. Se demuestra que la caída del flujo distal al DPER antes de la inyección de partículas es distinta para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,072	0,002	<0,001
dper3 - dper1	-0,047	0,002	<0,001
dper4 - dper1	-0,020	0,002	<0,001
dper3 - dper2	0,025	0,002	<0,001
dper4 - dper2	0,051	0,002	<0,001
dper4 - dper3	0,026	0,002	<0,001

Tabla 4.19. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores para la variable cfsp. Se demuestra que la disminución del flujo distal al DPER antes de la inyección de partículas es distinta para todos los modelos. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

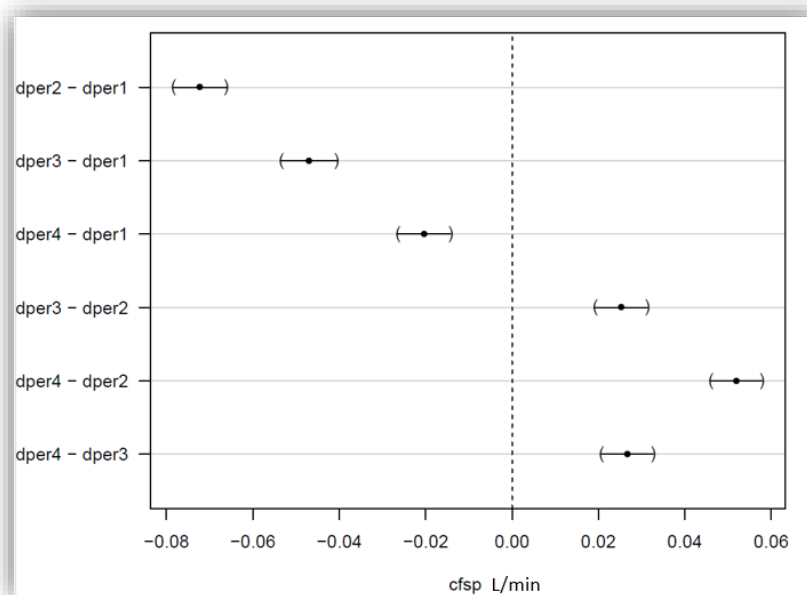


Figura 4.10. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable cfsp. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias. Se observa que la diferencia de flujo sin partículas es distinta para todos los modelos. dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón de mayor a menor diferencia de flujo fue el siguiente:



4.2.4.2. Variación de flujo por el DPEr con partículas

Se calculó la caída de flujo real tras la inyección de partículas con FCD-2 limpio (variable *cfcp*) mediante la fórmula referida en materiales y métodos. **Se observó que la mayor caída de flujo fue para el DPEr4 (80,89% ± 2,5%) con una gran diferencia respecto al resto:** DPEr1 (49,11% ± 2,87%), DPEr3 (30,71% ± 1,87%) y de forma escasa el DPEr2 (2,14% ± 0,44%), los datos se presentan en la tabla 4.20.

Clave de variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
cfcp L/min (caída del flujo de partículas)	0,14 (0,01)	0,01 (0)	0,09 (0,01)	0,23 (0,01)	0,12 (0,08)
	0,14 (0,14- 0,15)	0,01 (0,01- 0,01)	0,1 (0,1- 0,1)	0,24 (0,22- 0,24)	0,11 (0,06- 0,18)
cfcp_2 (porcentaje de caída de flujo con partículas)	49,11% (4,63%)	2,14% (0,71%)	30,71% (3,01%)	80,89% (4,04%)	40,71% (33,03%)
	47,32% (46,43%- 52,23%)	1,79% (1,79%- 1,79%)	32,14% (32,14%- 32,14%)	82,14% (78,57%- 83,48%)	39,91% (23,57%- 57,05%)
cfdpercp L/min (diferencia de flujo entre DPEr limpio y con partículas)	0,06 (0,01)	0 (0)	0,06 (0,01)	0,17 (0,01)	0,07 (0,06)
	0,06 (0,05- 0,06)	0 (0- 0)	0,06 (0,05- 0,06)	0,17 (0,16- 0,18)	0,06 (0,03- 0,1)
cfdpercp_2 (porcentaje de diferencia de flujo entre DPEr limpio y con partículas)	29,83% (5,62%)	0,36% (0,73%)	22,23% (3,29%)	76,04% (4,80%)	32,12% (31,84%)
	29,76% (25,46%- 31,42%)	0% (0%- 0%)	24% (20,83%- 24%)	77,27% (72,73%- 79,10%)	26,03% (16,76%- 41,39%)

Tabla 4.20. Resultados de la variación de flujo antes y después de la inyección de partículas. DPEr= dispositivo de protección embólica de res, DE= desviación estándar, Q1= primer cuartil, Q3= tercer cuartil.

Las diferencias entre los dispositivos fueron significativas tanto en la RLM (tabla 4.21) como en la prueba de contraste Tukey (tabla 4.22, figura 4.11).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	0,129	0,012	0,106	0,153	<0,001
dper2	-0,13	0,004	-0,139	-0,121	<0,001
dper3	-0,049	0,005	-0,059	-0,04	<0,001
dper4	0,09	0,004	0,081	0,099	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,249
R ***	0,9876				
R ajustado	0,9862				

Tabla 4.21. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $c_{fcp} \sim \text{filtro} + n_{\text{carga}_{100_150}}$. Se demuestra que la caída de flujo del DPER con partículas es distinta para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,130	0,004	<0,001
dper3 - dper1	-0,049	0,004	<0,001
dper4 - dper1	0,090	0,004	<0,001
dper3 - dper2	0,080	0,004	<0,001
dper4 - dper2	0,220	0,004	<0,001
dper4 - dper3	0,139	0,004	<0,001

Tabla 4.22. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable c_{fcp} . Se demuestra que la caída de flujo tras la inyección de partículas es diferente entre los modelos. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

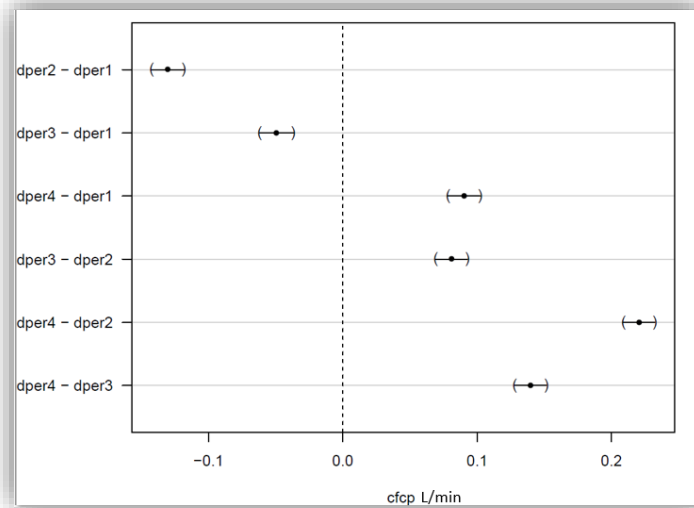


Figura 4.11. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias para la variación de flujo con partículas. Se demuestran las diferencias entre los pares comparados. dper= dispositivo de protección embólica de red.

En el diagrama de dispersión (figura 4.12) se pueden observar las diferencias existentes entre los modelos, además de la relación entre la caída de flujo antes y después de la inyección de la carga, donde **se obtuvo una correlación moderada para el DPER1 ($r=0,51$) y DPER4 ($r=0,51$); es decir que la resistencia inicial de estos filtros vacíos influyó en la final al introducir el material embólico.**

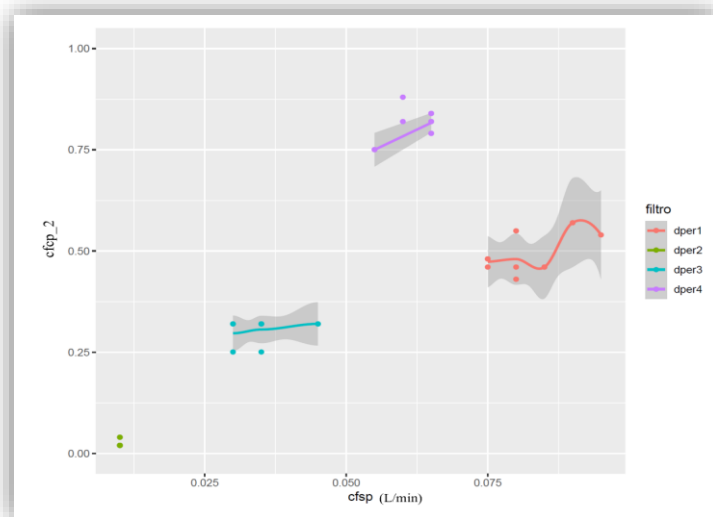


Figura 4.12. Diagrama de dispersión entre la caída de flujos del DPER sin partículas y con partículas. La abscisa representa la variación de flujo antes, la ordenada representa el porcentaje de variación de flujo después, la sombra gris es el intervalo de confianza al 95%. Se aprecian las diferencias entre los modelos, y la correlación entre el flujo inicial y post inyección para el DPER1 y DPER4. (El menor número de puntos observado en algunas series se debe a la coincidencia del resultado en alguno de los experimentos ($n=10$ para cada DPER)).

El patrón de mayor a menor variación de flujo con partículas fue el siguiente:



La variable *cfpperp* (diferencia entre el flujo con el DPER desplegado y el flujo después de la inyección de partículas), mostró un descenso global del $32,12\% \pm 9,87\%$. El DPER con mayor descenso fue el DPER4 con un $76,04\% \pm 2,98\%$, mientras que en el DPER2 el descenso fue mínimo con $0,36\% \pm 0,45\%$ aunque significativo ($p < 0,001$). Los resultados descriptivos se encuentran en la tabla 4.20.

En el análisis por RLM se observó que el DPER3 no presentaba diferencias con alguno de los DPER (tabla 4.23). **La prueba de contraste Tukey demostró que los flujos de los DPER1 y DPER3 no presentaban diferencias entre ellos** (tabla 4.24, figura 4.13).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	0,044	0,01	0,024	0,065	<0,001
dper2	-0,058	0,004	-0,066	-0,05	<0,001
dper3	-0,002	0,004	-0,011	0,006	0,548
dper4	0,111	0,004	0,103	0,119	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,105
R ² ***	0,9835				
R ² ajustado	0,9816				

Tabla 4.23. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $cfpperp \sim \text{filtro} + n_carga_100_150$. Se demuestra que la caída de flujo debido solamente al llenado de partículas es diferente para los modelos excepto para DPER3. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,058	0,003	< 0,001
dper3 - dper1	-0,002	0,004	0,92
dper4 - dper1	0,110	0,003	< 0,001
dper3 - dper2	0,055	0,003	< 0,001
dper4 - dper2	0,168	0,003	< 0,001
dper4 - dper3	0,113	0,003	< 0,001

Tabla 4.24. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable *cfpperp*. Apoya la hipótesis de que la caída de flujo debido a las partículas aún eliminando la diferencia de flujo por el DPER es independiente excepto para los modelos 1 y 3. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

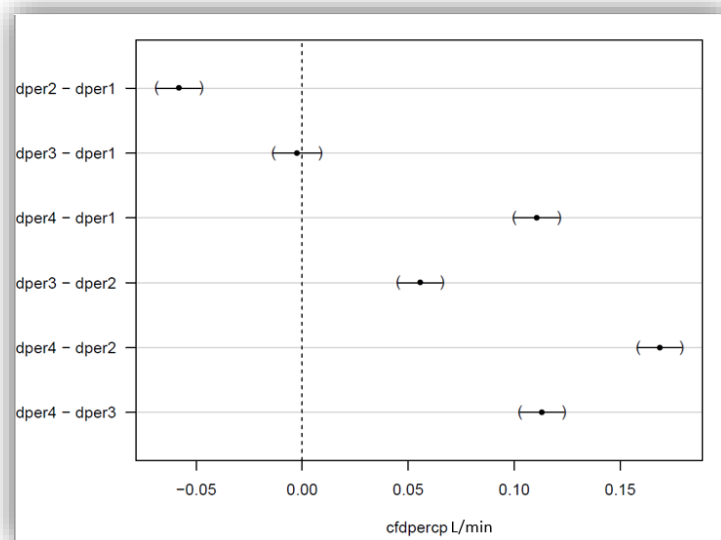


Figura 4.13. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable *cf dpercp*. Se observan las diferencias de flujo entre los modelos debido a las partículas una vez desplegado el DPER, excepto para la comparación DPER3-DPER1. *dper*= dispositivo de protección embólica de red.

Se mantuvo el mismo patrón de caída de flujo que el observado para la diferencia de flujo después de la inyección de partículas (variable *cfcp*), que ordenado de mayor a menor fue el siguiente:



De forma global, el DPER2 mantuvo durante la mayor parte de las fases una menor alteración al flujo, excepto tras la inyección de partículas, debido a la influencia de las retenidas en el FCD-1 por su elevada fuga. Cuando se cambió al FCD-2 el DPER2 recuperó el flujo con cifras cercanas a las iniciales. El DPER1, a pesar de tener un mayor bloqueo de flujo inicial, toleró mejor los cambios de flujo durante la inyección de partículas en comparación con el DPER4. **El DPER3 presentó la mejor adaptación a la inyección de carga en los minutos 1, 5 y 10.** Tras la retirada del DPER todos recuperaron el flujo casi a las cifras iniciales (figura 4.14).

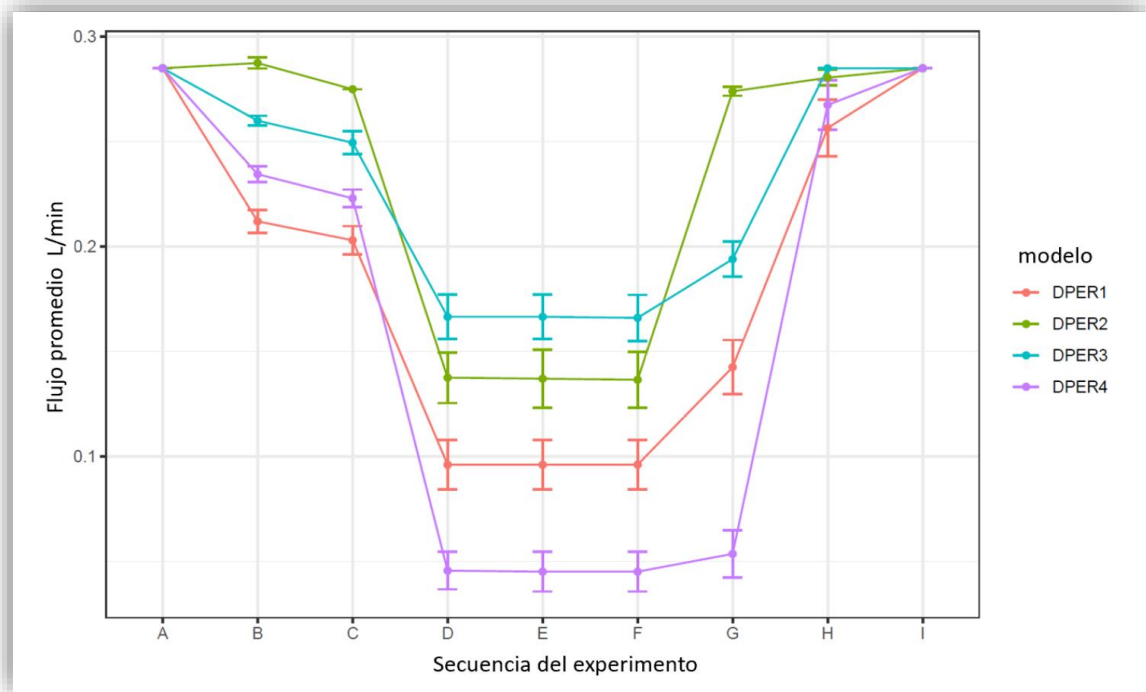


Figura 4.14. Flujos de los DPER en todas las etapas del experimento. A= flujo inicial de estudio, B= colocación del DPER sin FCD, C=flujo del DPER con FCD-1, D= minuto 1 post inyección, E= minuto 5 post inyección, F= minuto 10 post inyección, G= flujo post inyección con FCD-2 limpio, H= flujo post retirada del DPER, I= flujo previo al siguiente experimento. DPER= dispositivo de protección embólica de red.

4.3. Análisis de presiones

Se registraron las presiones del circuito en las distintas fases del experimento representadas en la figura 4.7. **El circuito demostró estabilidad en el control de presiones sistólicas, diastólicas y medias antes del experimento y durante el periodo de experimentación.**

La colocación del DPEr afectó ligeramente a la presión de retorno del circuito. Las presiones de salida de la bomba (100,12 mmHg \pm 0,10 mmHg) se mantuvieron estables durante todas las pruebas, mientras que las presiones de retorno a la bomba (pre-reservorio) sufrieron una leve disminución (98,7 mmHg \pm 0,26 mmHg) aunque estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En la figura 4.15 se muestra, en código de colores las variaciones de presión y flujo en los diferentes segmentos del modelo. Esta recuperación de la presión pre-reservorio se debió a la redistribución de volumen y la transmisión retrógrada del flujo de salida de la bomba. El análisis descriptivo se presenta en la tabla 4.25.

Variable	DPEr1	DPEr2	DPEr3	DPEr4	Total
	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
pma0dper mmHg (presión de salida de bomba)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100,5 (0,53)	100,12 (0,33)
	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100,5 (100- 101)	100 (100- 100)
pmb0dper mmHg (presión de retorno pre-reservorio)	97,6 (0,7)	99,4 (0,52)	98,8 (0,42)	99 (0,47)	98,7 (0,85)
	97,5 (97- 98)	99 (99- 100)	99 (99- 99)	99 (99- 99)	99 (98- 99)

Tabla 4.25. Presiones del circuito preparatorio con el DPEr. DPEr= dispositivo de protección embólica de red, DE= desviación estándar, Q1 = primer cuartil, Q3= tercer cuartil.

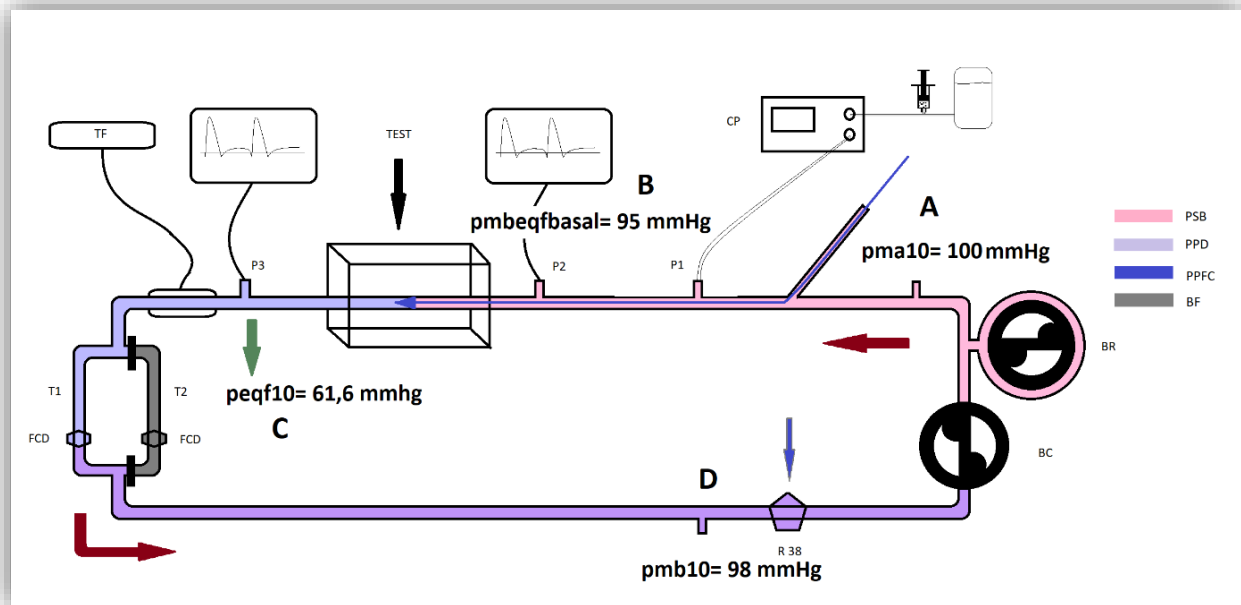


Figura 4.15. Comportamiento de presiones en el circuito. Se utiliza como ejemplo las presiones en el circuito obtenidas en una prueba con el DPEr3. Se representa con código de colores cómo la presión de salida de bomba disminuyó en la zona de estudio debido a la pérdida de fuerza de impulso y la resistencia generada por el DPEr donde alcanzó su máximo declive; distal al FCD-1 el circuito recuperó de forma progresiva la presión a medida que retornaba a la bomba debido a la redistribución de volumen y la transmisión retrógrada de impulso desde la bomba. A= presión media de salida de bomba, B= presión media en la zona de estudio, C=presión distal al DPEr3 tras la inyección de partículas, D= presión pre-reservorio, PSB= presión de salida de bomba, PPD= presión posterior al DPEr, PPFC= presión post-FCD-1, BF= segmento con bloqueo de flujo, FCD= filtro de control distal, flecha roja= dirección de flujo, flecha verde=presión distal al DPEr en la zona del mayor declive, flecha azul= reservorio de 100 ml con filtro incorporado de $38 \mu\text{m}$.

Tal como se ha explicado en apartados previos, el parámetro utilizado para el cálculo de las resistencias fue la PM inmediatamente distal al DPEr correspondiente al flujo medido por el transductor, la PM proximal se mantuvo estable en todas las fases del experimento (tabla 4.26).

Variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
pma0deper_ft (PM de salida de bomba con DPEr desplegado en mmHg)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100,5 (0,53)	100,12 (0,33)
	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100,5 (100- 101)	100 (100- 100)
pma1 (PM de salida de bomba en el minuto 1 tras la inyección en mmHg)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	101,5 (0,53)	100,38 (0,7)
	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)	101,5 (101- 102)	100 (100- 100,25)
	97,5 (97- 98)	100 (100- 100)	98 (98- 98)	97,5 (97- 98)	98 (97- 99,25)
pma5 (PM de salida de bomba en el minuto 5 tras la inyección en mmHg)	100,3 (0,67)	100 (0)	100 (0)	101,5 (0,85)	100,45 (0,81)
	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)	101 (101- 101,75)	100 (100- 101)
pma1 (PM de salida de bomba en el minuto 10 tras la inyección en mmHg)	100,3 (0,67)	100 (0)	100 (0)	101,5 (0,71)	100,45 (0,78)
	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)	101 (101- 102)	100 (100- 101)
pmarec (PM de salida de bomba tras retirar el DPEr en mmHg)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100 (0)
	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)	100 (100- 100)

Tabla 4.26. Resultados del análisis descriptivo de las presiones medias proximales del circuito en las fases del experimento. PM = presión media.

Al colocar el DPEr en el CPR (PM 100 mmHg, flujo 300 mL/min sin FCD), la PM descendió significativamente ($p < 0,001$) con un valor medio de $83,25 \pm 2,78$ mmHg. El mayor descenso se obtuvo con el DPEr1 (72,2 mmHg \pm 0,96 mmHg), seguido del DPEr4 (78,9 \pm 0,46), DPEr3 (85,9 mmHg \pm 0,46%) y finalmente el DPEr2 (96 mmHg \pm 0,65 mmHg). En el CE (PM de 95 mmHg, flujo 285 mL/min, con FCD-1) se mantuvo el mismo patrón y proporción de descenso. Los valores se encuentran en la tabla 4.27.

Variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
pmbeqf0dper (PM distal al DPEr desplegado en el circuito preparatorio en mmHg)	72,2 (1,55)	96 (1,05)	85,9 (0,74)	78,9 (0,74)	83,25 (8,98)
	71 (71- 74)	96 (95- 97)	86 (86- 86)	79 (78,25- 79)	82 (77- 89)
pmbeqf0dper_ft (PM distal al DPEr desplegado en el circuito de estudio en mmHg)	69,7 (1,89)	91 (0)	82,7 (1,49)	75,2 (1,69)	79,65 (8,24)
	71 (69- 71)	91 (91- 91)	83 (83- 83,75)	74 (74- 76)	79 (73,25- 85,75)
peqf10 (PM distal al DPEr con partículas en los minutos 1, 5 y 10 en mmHg)	49,3 (1,57)	55,5 (2,42)	61,6 (2,22)	43,4 (0,84)	52,45 (7,11)
	50 (48,25- 50)	55,5 (54- 56)	61 (60- 63,25)	43 (43- 43)	52 (46,5- 59,25)
peqfdper_part (PM distal al DPEr tras la inyección de partículas con el FCD- 2 en mmHg)	56,7 (2,26)	90,6 (0,84)	67 (2,11)	44,1 (1,52)	64,6 (17,36)
	57,5 (54,75- 58)	91 (91- 91)	66 (66- 66)	43 (43- 45)	63 (51,5- 75,5)
peqfpost_rec (PM en la zona de estudio tras la retirada del DPEr en mmHg)	85,2 (3,88)	93,2 (1,48)	95 (0)	88,6 (3,92)	90,5 (4,77)
	86 (83- 87)	93 (93- 94,5)	95 (95- 95)	88 (86- 91)	93 (86,75- 95)

Tabla 4.27. Presión media distal al DPEr en las distintas etapas del experimento. PM = presión media, FCD-2= filtro de control distal del segmento T2, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

4.3.1. Modificación de presiones con el DPEr sin partículas

Se investigó el efecto del DPEr desplegado en el circuito preparatorio y en el de estudio.

4.3.1.1. Circuito preparatorio

En el CPr la PM distal al filtro (variable *pmbeqf0dper*) **se observó en la RLM que las presiones eran distintas para cada modelo** (tabla 4.28) **con un mayor descenso para el DPER1 y menor para el DPER2**. La prueba de contraste demostró que estos eran independientes en todas las comparaciones (tabla 4.29, figura 4.16).

Variables	Coficiente	ES	IC 95%		Valor p
Intercepto (dper1)*	72,176	1,307	69,523	74,829	<0,001
dper2	23,802	0,498	22,791	24,813	<0,001
dper3	13,704	0,524	12,64	14,768	<0,001
dper4	6,702	0,502	5,684	7,721	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	-0,001	0,001	0,985
R2***	0,98				
R2 ajustado	0,98				

Tabla 4.28. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $pmbeqf0dper \sim filtro + n_carga_100_150$. Se observa que la presión media distal al DPER en el CPr es diferente para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red, CPr= circuito preparatorio.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	23,802	0,498	<0,001
dper3 - dper1	13,703	0,524	<0,001
dper4 - dper1	6,702	0,501	<0,001
dper3 - dper2	-10,098	0,494	<0,001
dper4 - dper2	-17,099	0,486	<0,001
dper4 - dper3	-7,001	0,491	<0,001

Tabla 4.29. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores para la variable *pmbeqf0dper*. Se demuestra que la presión media distal al DPER antes de la inyección de partículas en el CPr es diferente para todos los modelos contrastados por parejas en todas sus posibilidades. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red, CPr= circuito preparatorio.

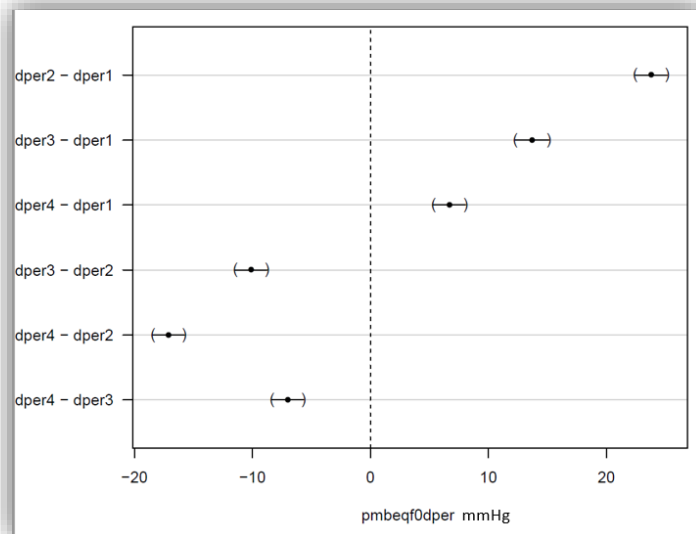


Figura 4.16. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable *pmbeqf0dper*. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias de los valores de PM distal al DPER en el CPr. Se representan las diferencias detectadas en las combinaciones por pares. *dper*= dispositivo de protección embólica de red, CPr= circuito preparatorio.

4.3.1.2. Circuito de estudio

En el CE los valores de PM distal al filtro (variable *pmbeqf0dper_ft*), fueron similares a los encontrados en el CPr. La RLM demostró que existían diferencias significativas entre los modelos (tabla 4.30) y la prueba de contraste Tukey por pares comprobó que las presiones eran distintas para todos los dispositivos (tabla 4.31, figura 4.17).

Variabes	Coficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (<i>dper1</i>)*	69,157	1,789	65,525	72,789	<0,001
<i>dper2</i>	21,346	0,682	19,962	22,73	<0,001
<i>dper3</i>	13,084	0,717	11,628	14,54	<0,001
<i>dper4</i>	5,553	0,687	4,159	6,947	<0,001
<i>n_carga_100_150</i> **	0	0	-0,001	0,001	0,755
R ² ***	0,9707				
R ² ajustado	0,9673				

Tabla 4.30. Regresión lineal múltiple. Fórmula = *pmbeqf0dper_ft* ~ filtro + *n_carga_100_150*. Se observa que la presión media distal al DPER con FCD-1 es diferente para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, *dper*= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	21,346	0,681	<0,001
dper3 - dper1	13,084	0,717	<0,001
dper4 - dper1	5,553	0,686	<0,001
dper3 - dper2	-8,262	0,676	<0,001
dper4 - dper2	-15,793	0,666	<0,001
dper4 - dper3	-7,531	0,673	<0,001

Tabla 4.31. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable *pmbeq0dper_ft*. Se demuestra que la presión media distal al DPER con FCD-1 es diferente para todos los modelos contrastados por parejas en todas sus posibilidades. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

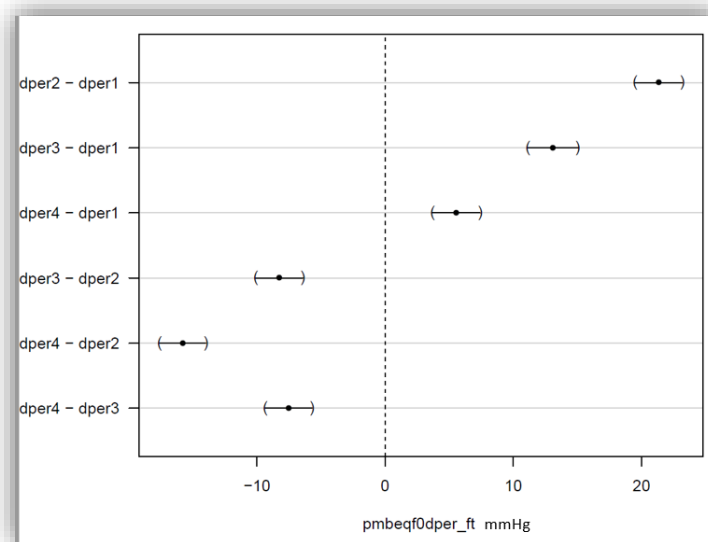


Figura 4.17. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable *pmbeq0dper_ft*. La abscisa muestra los valores medios de diferencia de PM distal en el CE. Se presentan las diferencias en todas las combinaciones posibles. dper= dispositivo de protección embólica de red, PM= presión media, CE= circuito de estudio

El patrón de menor a mayor presión distal al DPER sin partículas en los circuitos preparatorio y de estudio fue el siguiente:



4.3.2. Modificación de presiones por el DPEr con partículas

Se midió la PM distal al DPEr tras la inyección del material embólico durante la fase de captura con el FCD-1, FCD-2 y tras su retirada.

4.3.2.1. Presión post-inyección de partículas en T1 (fases E-G)

Tras la inyección de partículas la PM disminuyó manteniéndose constante desde el minuto 1 al 10, estos resultados se analizaron con la variable *peqf10*. **Se obtuvo una PM distal global de 52,45 mmHg ± 2,20 mmHg. En el análisis por grupo la menor PM se registró en el DPEr4** (43,4 mmHg ± 0,52 mmHg), seguido del DPEr1 (49,3 mmHg ± 0,97 mmHg), DPEr2 (55,5 mmHg ± 1,49) y DPEr3 (61,6 mmHg ± 1,37 mmHg) ordenados de menor a mayor presión (tabla 4.27).

Este descenso de presión se debió a la resistencia al flujo generada por el DPEr con partículas y por la captación de partículas en el FCD-1. En la RLM las diferencias entre los modelos resultaron significativas (tabla 4.32).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	55,499	1,998	51,443	59,556	<0,001
dper2	5,674	0,762	4,128	7,22	<0,001
dper3	11,34	0,801	9,713	12,967	<0,001
dper4	-6,505	0,767	-8,063	-4,948	<0,001
n_carga_100_150**	-0,002	0,001	-0,003	-0,001	0,003
R ² ***	0,951				
R ² ajustado	0,945				

Tabla 4.32. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $peqf10 \sim \text{filtro} + n_carga_100_150$. Se demuestra que la presión media distal al DPEr en los minutos 1, 5 y 10 tras la inyección de partículas fue diferente para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPEr1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Estos valores demostraron ser independientes para cada dispositivo en la prueba de contrastes de Tukey (tabla 4.33, figura 4.18).

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	5,67	0,76	<0,001
dper3 - dper1	11,34	0,80	<0,001
dper4 - dper1	-6,50	0,77	<0,001
dper3 - dper2	5,66	0,75	<0,001
dper4 - dper2	-12,17	0,74	<0,001
dper4 - dper3	-17,84	0,75	<0,001

Tabla 4.33. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores para la variable *peqf10*. Se demuestra que la presión distal al DPER en los minutos 1, 5 y 10 tras la inyección es distinta para los modelos en todas las combinaciones por parejas. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

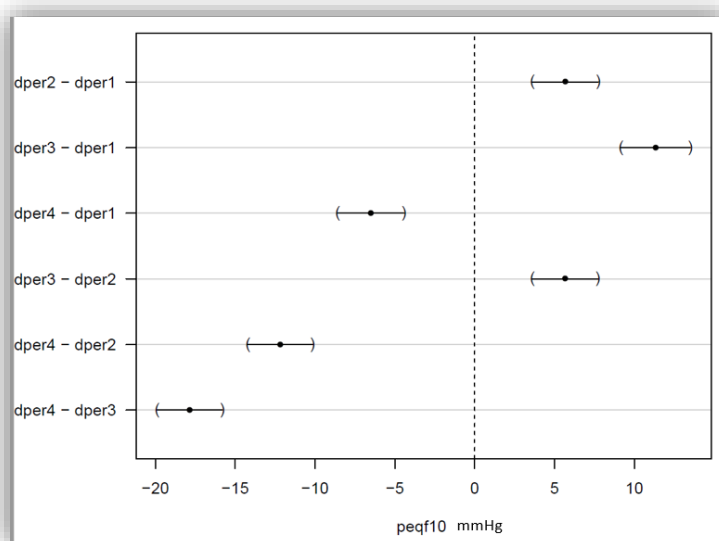


Figura 4.18. Gráfica de residuos para la prueba de contraste Tukey para la variable *peqf10*. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias de PM distal al DPER con partículas en los minutos 1, 5 y 10. Se muestran las diferencias encontradas entre las posibilidades contrastadas por pares. dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón ordenado de menor a mayor presión fue el siguiente:



4.3.2.2. Presión post-inyección de partículas con FCD limpio (FCD-2, Fase H)

En esta fase se observó que el DPER4 presentaba la menor presión (44,1 mmHg ± 0,94 mmHg), seguido del DPER1 (56,7 mmHg ± 1,4 mmHg), DPER3 (67 mmHg ± 1,3 mmHg) y DPER2 (90,6 mmHg ± 0,52 mmHg). Los datos se presentan en la tabla 4.27.

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	60,206	2,074	55,997	64,416	<0,001
dper2	33,603	0,79	31,998	35,207	<0,001
dper3	9,757	0,832	8,069	11,446	<0,001
dper4	-12,942	0,796	-14,559	-11,326	<0,001
n_carga_100_150**	-0,001	0,001	-0,002	0	0,088
R ² ***	0,99				
R ² ajustado	0,99				

Tabla 4.34. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $peqfdper_part \sim filtro + n_carga_100_150$. Se demuestra que la presión media distal al DPER con partículas con FCD-2 limpio es diferente para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

El patrón de menor a mayor presión después de la inyección de carga fue:



Como se pudo observar **al corregir las presiones de la fase G con un FCD-2 limpio en la fase H, el DPER2 pasó a ser el que menor alteración de presión presentaba**. La PM para el DPER2 se encontraba alterada en la fase G, debido a la importante presencia de partículas captadas en el FCD-1 por la pérdida de partículas, como se explicará en el apartado de eficacia.

En el análisis estadístico por RLM, las PM fueron distintas para cada dispositivo (tabla 4.35).

Variabes	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	33,602	0,790	<0,001
dper3 - dper1	9,757	0,831	<0,001
dper4 - dper1	-12,942	0,796	<0,001
dper3 - dper2	-23,845	0,784	<0,001
dper4 - dper2	-46,544	0,772	<0,001
dper4 - dper3	-22,699	0,780	<0,001

Tabla 4.35. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable *peqfdper_part*. Se demuestra que la presión distal al DPER tras la inyección de partículas es distinta para todos los modelos y persiste al cambiar el FCD en todas las combinaciones de contraste por parejas. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

La prueba de contraste de Tukey por pares demostró que estas diferencias existían entre todas las comparaciones posibles (tabla 4.35, figura 4.19).

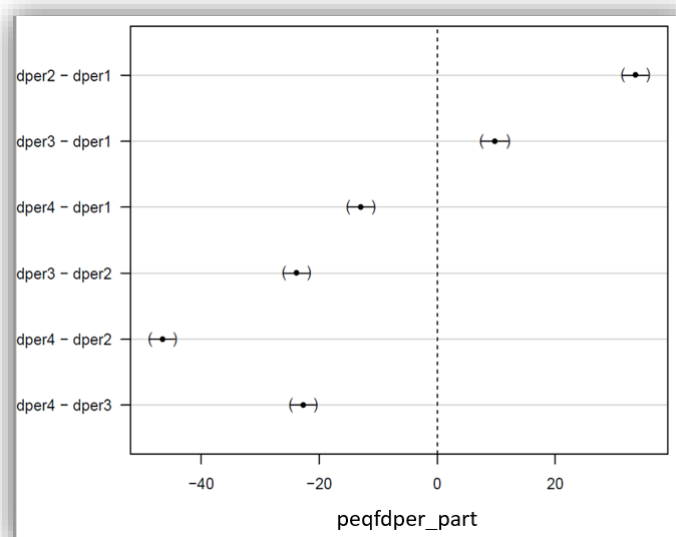


Figura 4.19. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable *peqfdper_part*. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias de PM distal al filtro en T2 antes de retirarlo. Se muestran las diferencias obtenidas entre los DPER comparados. dper= dispositivo de protección embólica de red, PM= presión media, T2= segmento del circuito para el estudio de la pérdida de partículas durante la retirada del dispositivo.

4.3.2.3. Presión tras retirada del DPER (Fase I)

Al retirar el DPER, las PM se incrementaron casi a su valor inicial de estudio (tabla 4.27), en promedio $90,5 \text{ mmHg} \pm 1,48 \text{ mmHg}$. Las diferencias observadas representarían la presencia de partículas en el FCD-2 por la fuga de partículas durante la retirada del DPER como explicaremos más adelante. En la RLM se observó que las diferencias entre los modelos eran significativas (tabla 4.36).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	92,031	3,268	85,398	98,665	<0,001
dper2	7,42	1,245	4,892	9,949	<0,001
dper3	8,742	1,311	6,082	11,403	<0,001
dper4	2,733	1,255	0,186	5,28	0,036
n_carga_100_150**	-0,002	0,001	-0,004	0	0,037
R ² ***	0,7078				
R ² ajustado	0,6744				

Tabla 4.36. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $peqfpost_rec \sim filtro + n_carga_100_150$. Se observa que tras la retirada del DPER la presión en la zona de estudio mantiene diferencias en todos los modelos debido a las resistencias del FCD-2 con partículas fugadas. ES= error estándar, IC = intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Sin embargo, al realizar la prueba de contraste por pares (tabla 4.37, figura 4.20) esta diferencia no se demostró en las comparaciones DPER1 vs DPER4 (*filtros simétricos* y tampoco entre DPER3 vs DPER2 (*filtros asimétricos*), a pesar de la mayor recuperación de PM en estos últimos. Estos resultados se deben al grado de saturación del FCD-2 por las partículas fugadas durante esta fase como se explicará en el apartado de eficacia.

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	7,420	1,245	<0,001
dper3 - dper1	8,742	1,310	<0,001
dper4 - dper1	2,732	1,254	0,148
dper3 - dper2	1,322	1,236	0,709
dper4 - dper2	-4,687	1,216	0,002
dper4 - dper3	-6,009	1,229	<0,001

Tabla 4.37. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable $peqfpost_rec$. Se demuestra que la presión distal al DPER tras la recuperación de partículas es distinta para los modelos contrastados por parejas excepto para DPER4 vs DPER1 y DPER3 vs DPER2. Los cambios de presión se deben a la presencia de partículas fugadas en el FCD-2. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

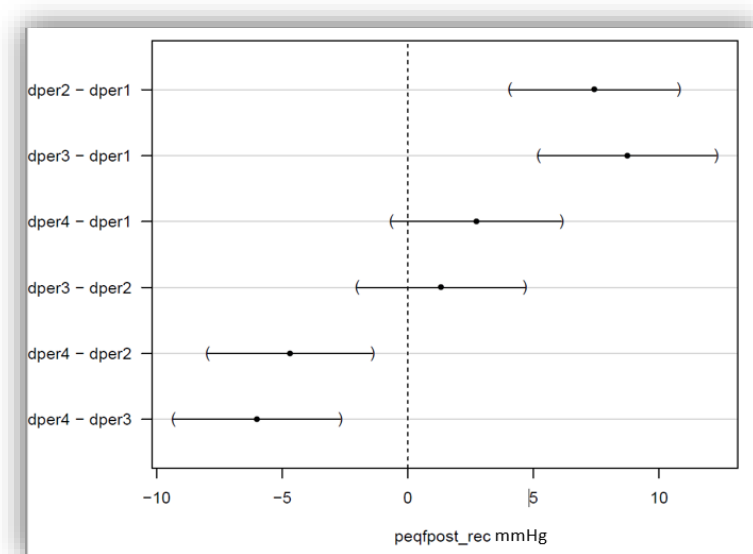


Figura 4.20. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias de PM tras la retirada del filtro en T1. Se presentan los gradientes de presión obtenidos tras retirar el DPER. No se observaron diferencias significativas en las comparaciones DPER4 vs DPER1 y DPER3 vs DPER2 pero sí entre los grupos simétricos vs asimétricos. DPER= dispositivo de protección embólica de red, PM= presión media, T1= segmento para el estudio de pérdida de partículas con el DPER desplegado.

Ordenados de menor a mayor una vez retirado el DPER el patrón de PM del circuito respectivo fue el siguiente:



4.3.3. Gradientes de presión

4.3.3.1. Gradiente de presión con el DPER sin partículas

Los gradientes de presión (ΔP) fueron calculados mediante las fórmulas referidas en materiales y métodos; los valores obtenidos se muestran en la tabla 4.38. En el CPr la diferencia porcentual fue mayor para el DPER1 ($28,77\% \pm 1,47\%$) seguida del DPER4 ($21,75\% \pm 0,92\%$), DPER3 ($12,46\% \pm 1,38\%$) y DPER2 ($3,51\% \pm 0\%$).

Variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
dpmddper (ΔP en mmHg al colocar el DPEr en el circuito preparatorio)	27,8 (1,55)	4 (1,05)	13,9 (0,88)	21,1 (0,74)	16,7 (9)
	29 (26- 29)	4 (3- 5)	14 (13,25- 14)	21 (21- 21,75)	18 (11- 23)
dpmddper_ft_100 (ΔP en mmHg al colocar el DPEr en el circuito de estudio)	25,3 (1,89)	4 (0)	12,3 (1,49)	19,8 (1,69)	15,35 (8,24)
	24 (24- 26)	4 (4- 4)	12 (11,25- 12)	21 (19- 21)	16 (9,25- 21,75)
dpmddper_post_part (ΔP en mmHg tras la inyección de partículas con respecto al circuito de estudio)	38,3 (2,26)	4,4 (0,84)	28 (2,11)	50,9 (1,52)	30,4 (17,36)
	37,5 (37- 40,25)	4 (4- 4)	29 (29- 29)	52 (50- 52)	32 (19,5- 43,5)
dpmddper_pre_post_part (ΔP post- inyección de partículas con respecto a PM del DPEr sin partículas en mmHg)	13 (1,89)	0,4 (0,84)	15,7 (2,21)	31,1 (1,37)	15,05 (11,17)
	13 (11,25- 14)	0 (0- 0)	17 (14- 17)	31 (31- 31,75)	14 (8,75- 20,75)
dpmddper_2 (ΔP porcentual pre y post DPEr con respecto a la PM del circuito de estudio)	28,77% (2,37%)	3,51% (0%)	12,46% (2,22%)	21,75% (1,48%)	16,62% (11%)
	28,07% (26,75%-29,82%)	3,51% (3,51%-3,51%)	12,28% (10,96%-12,28%)	22,81% (21,05%-22,81%)	17,11% (10,22%- 23,51%)
dpmddper_post_part_2 (ΔP porcentual post inyección de partículas con respecto a la PM del circuito de estudio)	40,32% (2,38%)	4,63% (0,84%)	29,47% (2,22%)	53,58% (1,60%)	32% (20,74%)
	39,47% (38,95%-42,37%)	4,21% (4,21%- 4,21%)	30,53% (30,53%-30,53%)	54,74% (52,63%- 54,74%)	34,89% (23,26%-43,63%)
dpmddper_pre_post_part_2 (ΔP porcentual tras la inyección de partículas con respecto a la PM del DPEr sin partículas)	18,65% (2,59%)	0,44% (0,88%)	18,97% (2,54%)	41,36% (1,56%)	19,85% (16,75%)
	18,31% (16,50%-19,72)	0% (0%- 0%)	20,48% (17,50%-20,48%)	41,89% (40,06%- 41,89%)	18,81% (14,09%-24,57%)

Tabla 4.38. Cálculo de gradientes de presión en las distintas fases del estudio. PM = presión media, DPEr= dispositivo de protección embólica de red. ΔP = gradiente de presión media.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, tanto en la RLM (tabla 4.39) como en el contraste de Tukey (tabla 4.40, figura 4.21).

Variables	Coficiente	ES	IC 95 %		Valor P
Intercepto (dper1)*	27,814	1,338	25,098	30,531	<0,001
dper2	-23,801	0,51	-24,836	-22,766	<0,001
dper3	-13,902	0,537	-14,992	-12,813	<0,001
dper4	-6,701	0,514	-7,744	-5,659	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	-0,001	0,001	0,991
R ² ***	0,9863				
R ² ajustado	0,9847				

Tabla 4.39. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $dpmdper \sim \text{filtro} + n_carga_{100_150}$. Se demuestra que el gradiente de presión antes de la inyección de partículas en el CPR es distinto para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red, CPR= circuito preparatorio.

* valor medio del filtro DPEr1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-23,801	0,509	<0,001
dper3 - dper1	-13,902	0,536	<0,001
dper4 - dper1	-6,701	0,513	<0,001
dper3 - dper2	9,899	0,506	<0,001
dper4 - dper2	17,099	0,498	<0,001
dper4 - dper3	7,200	0,503	<0,001

Tabla 4.40. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores para la variable $dpmdper$. Se observa que el promedio de gradientes de presión tras la inyección de partículas es distinto para todos los modelos contrastados. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

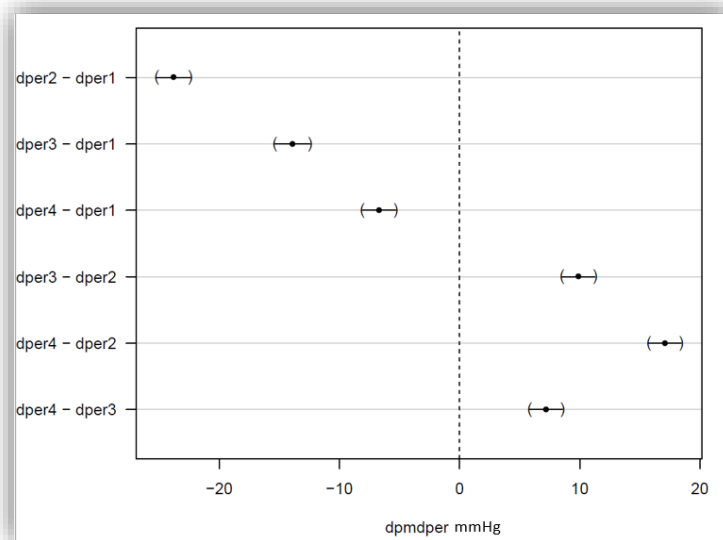


Figura 4.21. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable dpmdper. La abscisa representa la diferencia estimada entre medias. Se representan las diferencias en todas las comparaciones. dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón de mayor a menor ΔP provocado por el DPEr en el CPr fue:



En el CE se obtuvieron resultados similares. Todos los modelos mostraron diferencias significativas en la RLM (tabla 4.41) y contraste Tukey (tabla 4.42, figura 4.22).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95 %		Valor P
Intercepto (dper1)*	25,843	1,789	22,211	29,475	<0,001
dper2	-21,346	0,682	-22,73	-19,962	<0,001
dper3	-13,084	0,717	-14,54	-11,628	<0,001
dper4	-5,553	0,687	-6,947	-4,159	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	-0,001	0,001	0,755
R ² ***	0,9707				
R ² ajustado	0,9673				

Tabla 4.41. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $dpmdper_{ft_100} \sim filtro + n_carga_{100_150}$. Se demuestra que el gradiente de presión distal al DPEr desplegado sin partículas en el CE es diferente para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red, CE= circuito de estudio.

* valor medio del filtro DPEr1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-21,346	0,681	<0,001
dper3 - dper1	-13,084	0,717	<0,001
dper4 - dper1	-5,553	0,686	<0,001
dper3 - dper2	8,262	0,676	<0,001
dper4 - dper2	15,793	0,666	<0,001
dper4 - dper3	7,531	0,673	<0,001

Tabla 4.42. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores para la variable *dpmdper_ft_100*. Se demuestra que la caída de la presión media tras la inyección de partículas es distinta para todos los modelos contrastados en todas sus posibilidades. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

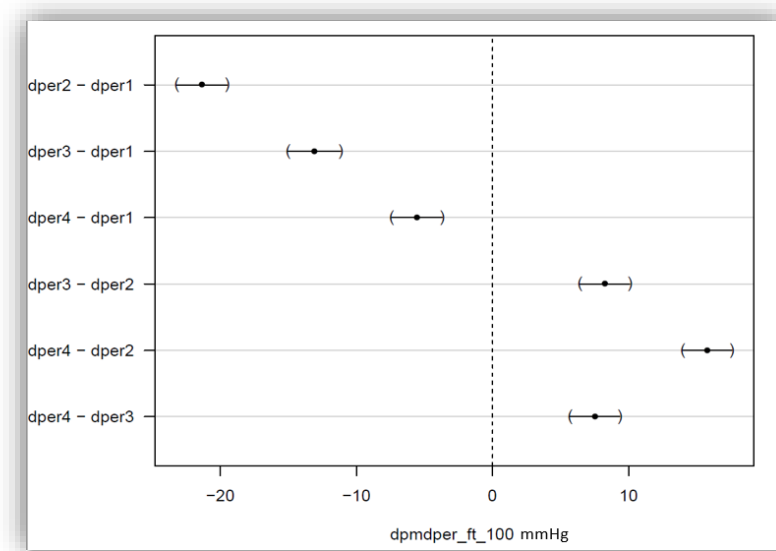


Figura 4.22. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable *dpmdper_ft_100*. Se observan las diferencias entre medias para los gradientes de presión en todas las comparaciones. dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón de gradientes de presión con el DPER sin partículas en el CE fue igual al observado en el CPR:



4.3.3.2. Gradiente de presión después de la inyección de partículas

Tras la inyección de partículas, el ΔP con respecto al del circuito de estudio (*dpm dper_post_part_2*) descendió en promedio un $32\% \pm 6,42\%$ (tabla 4.38). El mayor descenso fue para el DPEr4 ($53,58\% \pm 0,99\%$), seguido del DPEr1 ($40,32\% \pm 1,47\%$, DPEr3 ($29,47\% \pm 1,37\%$) y DPEr2 ($4,63\% \pm 0,52\%$) en ese orden.

Las diferencias entre los modelos fueron significativas en la RLM (tabla 4.43) y en el contraste Tukey (tabla 4.44, figura 4.23).

Variabes	Coficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	34,794	2,074	30,584	39,003	<0,001
dper2	-33,603	0,79	-35,207	-31,998	<0,001
dper3	-9,757	0,832	-11,446	-8,069	<0,001
dper4	12,942	0,796	11,326	14,559	<0,001
n_carga_100_150**	0,001	0,001	0	0,002	0,088
R ² ***	0,99				
R ² ajustado	0,99				

Tabla 4.43. Regresión lineal múltiple. Fórmula = *dpm dper_post_part* ~ filtro + n_carga_100_150. Se demuestra que la disminución de presión distal al DPEr tras la inyección de partículas es distinta para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPEr1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variabes	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-33,602	0,790	<0,001
dper3 - dper1	-9,757	0,831	<0,001
dper4 - dper1	12,942	0,796	<0,001
dper3 - dper2	23,845	0,784	<0,001
dper4 - dper2	46,544	0,772	<0,001
dper4 - dper3	22,699	0,780	<0,001

Tabla 4.44. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable *dpm dper_post_part*. Se demuestra que la diferencia de presión media tras la inyección de partículas es distinta para todos los modelos comparados en todas sus posibilidades. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

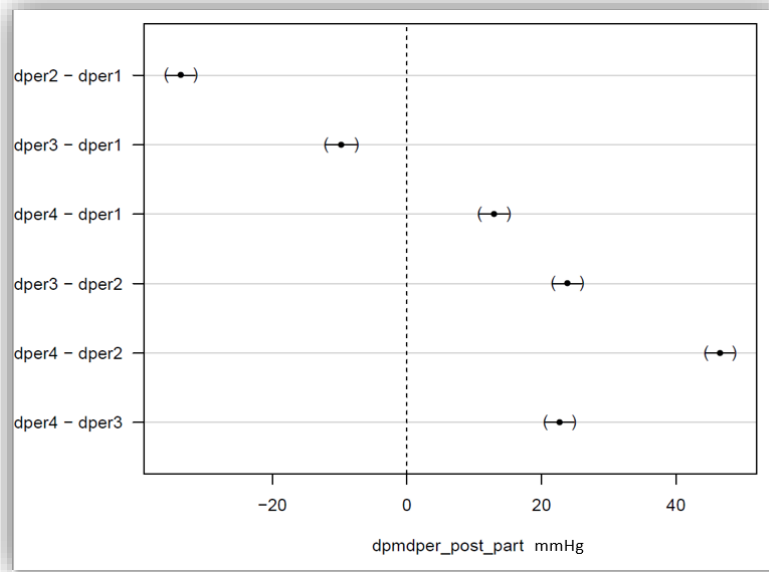


Figura 4.23. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para el ΔP tras la inyección de partículas (variable $dpmdper_post_part$). La abscisa representa los valores medios estimados de diferencia del gradiente de presión entre los modelos. Se muestran las diferencias entre los pares comparados.

Se observó el siguiente patrón de ΔP tras la inyección de microesferas:



La caída de presión debido al efecto de las partículas, tomando como referencia la PM del DPER desplegado (variable $dpmdper_pre_post_part$) fue del $19,85\% \pm 5,19\%$ (tabla 4.38).

El mayor gradiente de presión debido a la captura de partículas se produjo en el DP4 ($41,36\% \pm 1,56\%$) seguido del DP3 ($18,97\% \pm 2,54\%$), DP1 ($18,65\% \pm 2,59\%$) y finalmente el DP2 ($0,44\% \pm 0,88\%$). Estas diferencias fueron significativas en la RLM como se observa en la tabla 4.45.

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	8,951	1,897	5,1	12,801	<0,001
dper2	-12,256	0,723	-13,724	-10,789	<0,001
dper3	3,327	0,761	1,783	4,871	<0,001
dper4	18,495	0,728	17,017	19,974	<0,001
n_carga_100_150**	0,001	0	0	0,002	0,033
R ² ***	0,9821				
R ² ajustado	0,98				

Tabla 4.45. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $dpmdper_pre_post_part \sim filtro + n_carga_100_150$. Se demuestra que el efecto de la inyección de partículas sobre la presión es distinto para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPEr1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

El análisis con la prueba de contraste de Tukey demostró diferencias significativas al comparar los modelos (tabla 4.46, figura 4.24).

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-12,256	0,722	<0,001
dper3 - dper1	3,326	0,760	<0,001
dper4 - dper1	18,495	0,728	<0,001
dper3 - dper2	15,583	0,717	<0,001
dper4 - dper2	30,751	0,706	<0,001
dper4 - dper3	15,168	0,713	<0,001

Tabla 4.46. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable $dpmdper_pre_post_part$ entre dper. Se demuestra que la caída de la presión media tras la inyección de partículas con respecto a la inicial (sin DPEr) es distinta para todos los modelos. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

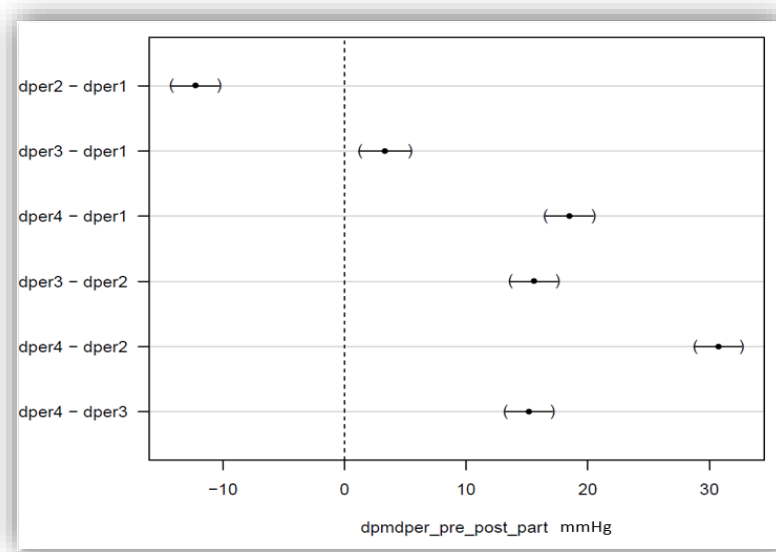


Figura 4.24. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable *dpmdper_pre_post_part*. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias. Se observan las diferencias obtenidas en todas las combinaciones. *dper*= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón obtenido fue igual al anterior ordenado de mayor a menor ΔP debido solo a la captación de partículas:



De forma global, al igual que lo observado con las mediciones de flujo, los patrones de presión cambiaron en las distintas fases del experimento. El DPER2 es el que menos se afectó cuando se colocó el DPER. Tras la inyección de partículas se registró un mayor ΔP comparado con el DPER3, probablemente debido a que las partículas que fugaron fueron interceptadas por el FCD-1 afectando así a las resistencias del circuito. Cuando se utilizó el FCD-2, el DPER2 recuperó su posición con un menor gradiente de presión con respecto al resto de modelos. Sin embargo, tras retirar el DPER2, el circuito volvió a tener un mayor gradiente que el DPER3, debido a la presencia de partículas perdidas impactadas en el FCD-2. Esto se debió a las resistencias generadas por el FCD-1 y FCD-2 por la impactación de partículas perdidas durante el despliegue y retirada del DPER2.

Por otro lado, el DPER1 presentó la mayor caída de presión tras su despliegue, pero fue el DPER4 el que mostró un mayor gradiente tras la inyección de partículas. Sin embargo, al cambiar al FCD-2, el DPER1 mantuvo su posición con respecto al resto y, tras retirar el DPER, volvió a ser el que mayor diferencia de presión presentaba. El DPER3 demostró una menor variación de gradiente de presión durante el despliegue del DPER y mejor tolerancia a la presencia de partículas (figura 4.25).

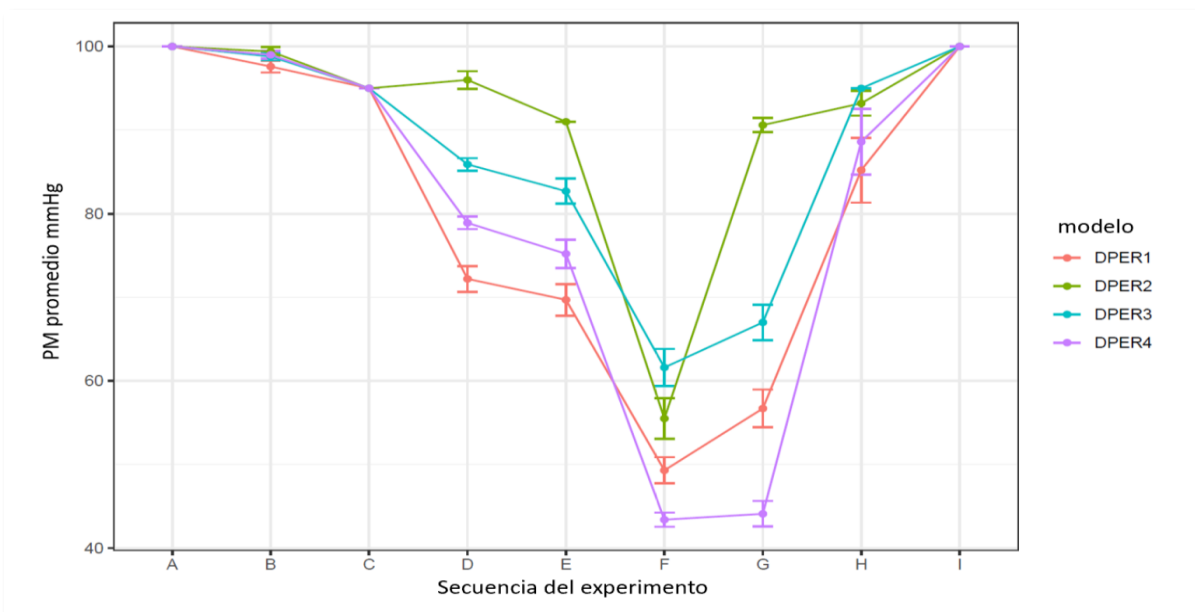


Figura 4.25. PM de los DPER en todas las etapas del experimento. A= PM proximal del circuito preparatorio, B= PM pre reservorio inicial, C= PM del circuito de estudio, D= DPER sin partículas sin FCD, E= DPER sin partículas con FCD-1, F= DPER con partículas en los minutos 1 a 10 después de la inyección, G= cambio de FCD-1 a FCD-2, H= retirada del DPER, I= PM antes del siguiente experimento.

La relación entre flujo y presión en las fases del experimento se representa en la figura 4.26 donde podemos observar cómo la disminución del flujo condiciona una menor presión media.

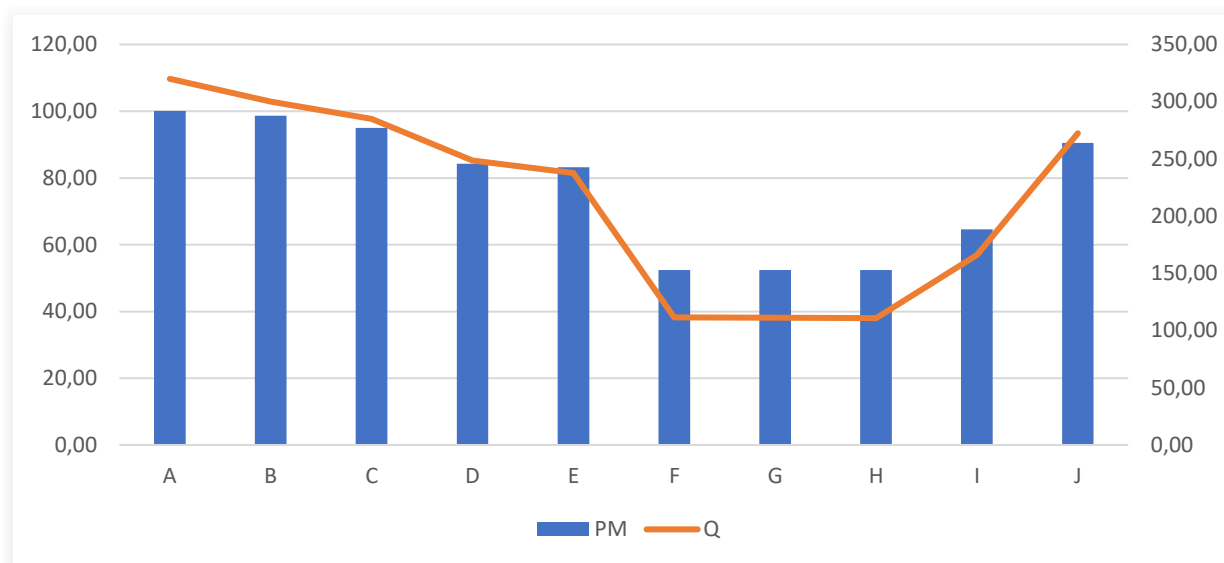


Figura 4.26. Relación flujo y presión en las etapas del experimento. PM= presión media en mmHg, Q= flujo en mL/min. A= fase inicial, B= fase de preparación, C= fase de estudio, D= Colocación del DPEr, E= inyección de partículas minuto 1, F= inyección de partículas minuto 5, G= inyección de partículas minuto 10, H= medición con FCD-2 limpio, I= medición post retirada, J= fase inicial.

4.4. Análisis de resistencias

Para el cálculo de las resistencias sólo se utilizaron las presiones medias, debido a que éste es el valor proporcionado por el medidor de flujos. La resistencia del DPEr fue examinada en las distintas fases del experimento representadas en la figura 4.7.

4.4.1. Resistencias del DPEr sin partículas

Se estudió la resistencia del DPEr sin partículas en el CPr (variable *urpdper*) y el CE (variable *urdper_ft*), para investigar la influencia que podía tener el FCD-1 en los resultados de las resistencias del DPEr sin partículas. A modo de recordatorio, destacar que, a diferencia del diseño del CE, los FCD no están presentes en el CPr. Los resultados aparecen reflejados en la tabla 4.47.

Todos los modelos mostraron una cierta resistencia al flujo. En el CPr la resistencia promedio fue de 3,34 URP \pm 0,55 URP. La RLM (tabla 4.48) evidenció que la resistencia era distinta en el CPr para todos los modelos.

Variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
urpdper (resistencia del DPEr sin partículas en el circuito preparatorio en URP)	5,56 (0,31)	0,8 (0,21)	2,78 (0,18)	4,22 (0,15)	3,34 (1,8)
	5,8 (5,2- 5,8)	0,8 (0,6- 1)	2,8 (2,65- 2,8)	4,2 (4,2- 4,35)	3,6 (2,2- 4,6)
urpdper_ft (resistencia del DPEr sin partículas en el circuito de estudio en URP)	5,42 (0,4)	0,86 (0)	2,63 (0,32)	4,24 (0,36)	3,29 (1,76)
	5,14 (5,14- 5,57)	0,86 (0,86- 0,86)	2,57 (2,41- 2,57)	4,5 (4,07- 4,5)	3,42 (1,99- 4,66)

Tabla 4.47. Resistencias del DPEr en el circuito preparatorio (urpdper) y circuito de estudio (urpdper_ft). Q= cuartil, DE= desviación estándar, URP= unidad de resistencia periférica.

Variables	Coficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	5,56	0,268	5,02	6,106	<0,001
dper2	-4,76	0,102	-4,967	-4,553	<0,001
dper3	-2,78	0,107	-2,998	-2,563	<0,001
dper4	-1,34	0,103	-1,549	-1,132	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,991
R ² ***	0,98				
R ² ajustado	0,98				

Tabla 4.48. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $urpdper \sim filtro + n_carga_100_150$. Se demuestra que la resistencia del DPEr sin partículas es distinta para todos los modelos en el CPr. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, CPr= circuito preparatorio.

* valor medio del filtro DPEr1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

La prueba de contraste de Tukey también demostró estas diferencias (tabla 4.49, figura 4.27).

Variabes	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-4,760	0,101	<0,001
dper3 - dper1	-2,780	0,107	<0,001
dper4 - dper1	-1,340	0,102	<0,001
dper3 - dper2	1,979	0,101	<0,001
dper4 - dper2	3,419	0,099	<0,001
dper4 - dper3	1,440	0,100	<0,001

Tabla 4.49. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable urpdper. Se observa que la resistencia para cada modelo es distinta en el CPr antes de incorporar el FCD. ES= error estándar, CPr= circuito preparatorio.

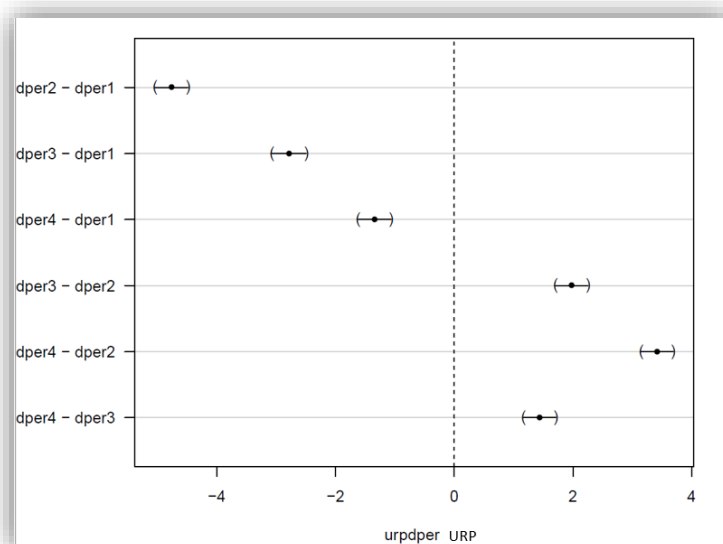


Figura 4.27. Gráfica de residuos de la prueba de contraste de Tukey para la variable urpdper. La abscisa representa el valor de la estimación de diferencia entre medias de los valores de resistencia al flujo en el CPr. Se muestran las diferencias detectadas en todas sus posibilidades. URp= unidad de resistencia periférica, dper= dispositivo de protección embólica de red, CPr= circuito preparatorio.

Por consiguiente, el patrón de resistencia de los filtros vacíos en el CPr ordenado de mayor a menor fue:



Con el FCD-1 colocado en el CE se obtuvieron valores similares a los obtenidos en el CPR sin diferencias significativas en la prueba t (3,29 URP \pm 1,76 URP vs 3,34 URP \pm 1,8 URP; $p = 0,74$). Los resultados se encuentran recogidos en la tabla 4.47.

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	5,533	0,383	4,755	6,311	<0,001
dper2	-4,569	0,146	-4,865	-4,272	<0,001
dper3	-2,802	0,154	-3,114	-2,49	<0,001
dper4	-1,188	0,147	-1,487	-0,889	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,76
R ² ***	0,9707				
R ² ajustado	0,9673				

Tabla 4.50. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $urpdper_ft \sim filtro + n_carga_{100_150}$. Se demuestra que la resistencia del DPER sin partículas con FCD es distinta para todos los modelos en el CE. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza. ES= error estándar, CE= circuito de estudio.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

De igual forma, en la RLM (tabla 4.50) se observó que en el circuito de estudio cada modelo tenía una resistencia distinta. En la prueba de contraste se comprobaron estas diferencias (tabla 4.51, figura 4.28).

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-4,568	0,146	<0,001
dper3 - dper1	-2,801	0,153	<0,001
dper4 - dper1	-1,188	0,147	<0,001
dper3 - dper2	1,767	0,144	<0,001
dper4 - dper2	3,380	0,142	<0,001
dper4 - dper3	1,613	0,144	<0,001

Tabla 4.51. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable $urpdper_ft$. Se observa que las resistencias para cada modelo se mantienen distintas tras colocar el FCD. ES= error estándar.

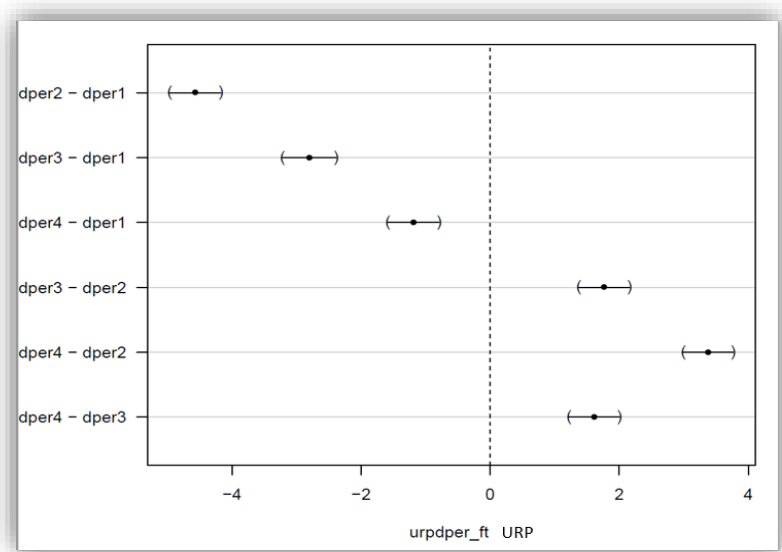


Figura 4.28. Gráfica de residuos para la prueba de contraste Tukey para la variable *urpdper_ft*. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias de los valores de resistencia al flujo generada por el DPER en el CE. URP= unidad de resistencia periférica, dper= dispositivo de protección embólica de red, CEO circuito de estudio.

El patrón de resistencias del DPER sin partículas en el CE ordenado de mayor a menor fue, por tanto, igual al obtenido en el CPR:



4.4.2. Resistencias del DPER con partículas

Tras la inyección de partículas, la resistencia se incrementó desde el primer minuto, manteniéndose constante hasta el minuto 10. La resistencia llegó al máximo nivel del experimento con una media de $8,96 \text{ URP} \pm 1,50$, representativa de la suma de las resistencias del DPER con partículas capturadas y la del FCD-1 con partículas interceptadas. A pesar de la elevada resistencia de algunos dispositivos, nunca llegó a bloquearse el circuito manteniendo en todos los experimentos continuidad de flujo y presión. La resistencia acumulada fue superior para el DPER4 ($10,86 \text{ URP} \pm 0,11 \text{ URP}$),

seguido del DPER1 (9,62 URP ± 0,20 URP), DPER2 (8,32 URP ± 0,30 URP) y DPER3 (7,16 URP ± 0,29 URP). Los resultados se encuentran en la tabla 4.52.

Variable	DPER1 Promedio (DE)	DPER2 Promedio (DE)	DPER3 Promedio (DE)	DPER4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
urp1	9,62 (0,33)	8,32 (0,48)	7,03 (0,47)	10,86 (0,18)	8,96 (1,50)
	9,47 (9,47-9,84)	8,32 (8,21-8,63)	7,16 (6,68-7,37)	10,95 (10,95-10,95)	9,05 (7,53-10,21)
urp5	9,62 (0,33)	8,32 (0,48)	7,03 (0,47)	10,86 (0,18)	8,96 (1,50)
	9,47 (9,47-9,84)	8,32 (8,21-8,63)	7,16 (6,68-7,37)	10,95 (10,95-10,95)	9,05 (7,53-10,21)
urp10	9,62 (0,33)	8,32 (0,48)	7,03 (0,47)	10,86 (0,18)	8,96 (1,50)
	9,47 (9,47-9,84)	8,32 (8,21-8,63)	7,16 (6,68-7,37)	10,95 (10,95-10,95)	9,05 (7,53-10,21)
urp_pos_rec	2,06 (0,82)	0,38 (0,29)	0 (0)	1,35 (0,83)	0,95 (1)
	1,89 (1,68-1,63)	0,42 (0,11-0,42)	0 (0-0)	1,47 (0,84-1,89)	0,42 (0-1,74)

Tabla 4.52. Resultados de resistencias en URP tras la inyección de partículas (urp1, urp5, urp10) y tras la retirada del DPER (urp_pos_rec). DPER= dispositivo de protección embólica de red, URP= unidades de resistencias periféricas.

Las diferencias fueron significativas en la RLM (tabla 4.53) y la prueba de contraste Tukey para todos los modelos (tabla 4.54, figura 4.29).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor p
Intercepto (dper1)*	8,102	0,398	7,294	8,91	<0,001
dper2	-1,176	0,152	-1,484	-0,868	<0,001
dper3	-2,354	0,16	-2,678	-2,03	<0,001
dper4	1,39	0,153	1,08	1,701	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0,001	<0,001
R ^{2***}	0,95				
R ² ajustado	0,95				

Tabla 4.53. Regresión lineal múltiple. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $urp_{10} \sim \text{modelo} + n_{\text{carga}_{100_150}}$. Se demuestra que el incremento de resistencia debido al llenado del DPER con partículas a los 10 minutos es diferente para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza. dper=dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-1,176	0,151	<0,001
dper3 - dper1	-2,354	0,159	<0,001
dper4 - dper1	1,390	0,152	<0,001
dper3 - dper2	-1,177	0,150	<0,001
dper4 - dper2	2,566	0,148	<0,001
dper4 - dper3	3,744	0,149	<0,001

Tabla 4.54. Prueba de contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable urp_{10} . Se demuestra que la resistencia debido a la presencia de partículas en el minuto 10 es distinta para todos los modelos. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

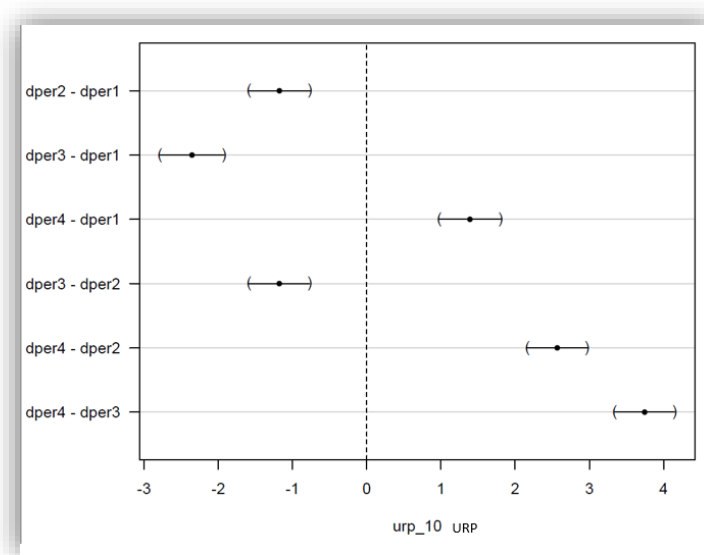


Figura 4.29. Gráfica de residuos para la prueba de Tukey para la variable urp_{10} . La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias de los valores de URP a los 10 minutos de la inyección de partículas. Se observan las diferencias encontradas al comparar los modelos. dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón obtenido de mayor a menor resistencia a los 10 minutos de la inyección de partículas con FCD-1 fue el siguiente:



Al cambiar al segmento T2 con el FCD-2 limpio pudimos conocer la resistencia real, que fue analizada con la variable *urpdpercp*. También se examinó la influencia de las partículas de forma aislada en el incremento de resistencias, al eliminar la resistencia inicial de cada filtro (tabla 4.55).

Variable	DPEr1	DPEr2	DPEr3	DPEr4	Total
	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
urpdpercp (Resistencia del DPEr con partículas en URP)	8,33 (0,49)	0,96 (0,18)	6,09 (0,46)	11,07 (0,33)	6,61 (3,77)
	8,15 (8,04- 8,75)	0,87 (0,87- 0,87)	6,3 (6,3- 6,3)	11,3 (10,87- 11,3)	6,96 (4,24- 9,46)
urp_solo_part (Resistencia del DPEr debido a las partículas en URP)	2,83 (0,41)	0,09 (0,18)	3,41 (0,48)	6,76 (0,3)	3,27 (2,43)
	2,83 (2,45- 3,04)	0 (0- 0)	3,7 (3,04- 3,7)	6,74 (6,74- 6,9)	3,04 (1,9- 4,51)

Tabla 4.55. Resistencias obtenidas tras la inyección de partículas. DPEr= dispositivo de protección embólica de red, URP= unidad de resistencia periférica.

Se observó que el DPER4 aumentó su resistencia con respecto al DPER1 modificando el patrón inicial sin partículas. La resistencia promedio fue de 6,61 URP \pm 1,33 URP (tabla 4.55).

Variabes	Coficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	7,564	0,451	6,649	8,479	<0,001
dper2	-7,305	0,172	-7,654	-6,956	<0,001
dper3	-2,121	0,181	-2,488	-1,754	<0,001
dper4	2,814	0,173	2,462	3,165	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,088
R2***	0,99				
R2 ajustado	0,99				

Tabla 4.56. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $urpdpercp \sim \text{filtro} + n_carga_100_150$. Se demuestra que la resistencia del DPER posterior a la inyección de partículas es distinta para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

La resistencia de los DPER al flujo con partículas fue distinta entre los modelos tal como se demostró mediante RLM (tabla 4.56) y la prueba de contraste Tukey (tabla 4.57, figura 4.30).

Variabes	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-7,304	0,171	<0,001
dper3 - dper1	-2,121	0,180	<0,001
dper4 - dper1	2,813	0,173	<0,001
dper3 - dper2	5,183	0,170	<0,001
dper4 - dper2	10,118	0,167	<0,001
dper4 - dper3	4,934	0,169	<0,001

Tabla 4.57. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable $urpdpercp$. Se observa que la resistencia del DPER tras la inyección de partículas es distinta para en todos los modelos. ES= error estándar. DPER= dispositivo de protección embólica de red.

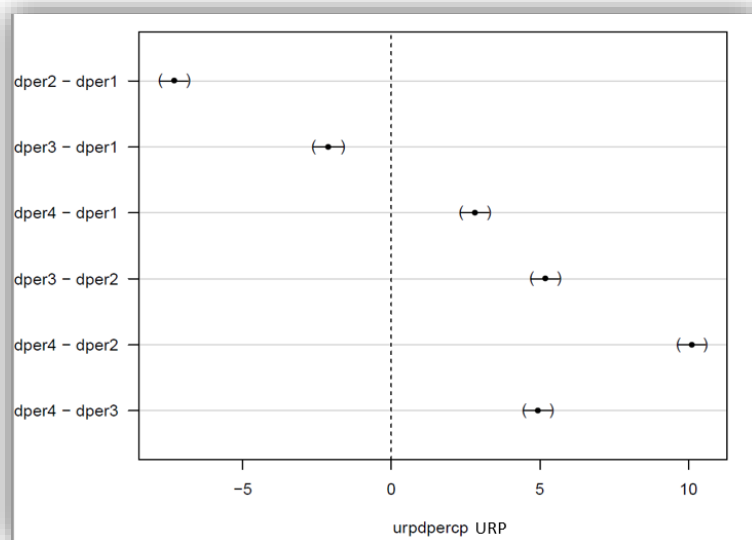


Figura 4.30. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable *urpdpercp*. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias. Se muestran las diferencias de resistencias obtenidas tras la inyección de partículas en los modelos comparados. URP= unidad de resistencia periférica, dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón de resistencias con partículas con el FCD-2 limpio, ordenado de mayor a menor, fue el siguiente:



Para conocer la influencia de las partículas en las resistencias obtenidas (variable *urp_solo_part*) se utilizó la fórmula referida en materiales y métodos. Como resultado, se observó que el modelo que presentó la mayor resistencia por el llenado de partículas fue el DPEr4 (6,76 URP \pm 0,19 URP), seguido del DPEr3 (3,41 URP \pm 0,30 URP), DPEr1 (2,83 URP \pm 0,25URP) y finalmente el DPEr2 (0,09 URP \pm 0,11 URP). Los datos se presentan en la tabla 4.55.

Estos resultados fueron distintos para cada DPEr en la RLM (tabla 4.58) y la prueba de contraste Tukey (tablas 4.59, figura 4.31).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor P
Intercepto (dper1)*	1,946	0,412	1,109	2,783	<0,001
dper2	-2,664	0,157	-2,983	-2,345	<0,001
dper3	0,723	0,165	0,388	1,059	<0,001
dper4	4,021	0,158	3,699	4,342	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,034
R ² ***	0,98				
R ² ajustado	0,98				

Tabla 4.58. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $urp_solo_part \sim filtro + n_carga_100_150$. Se demuestra que el efecto del llenado con partículas en la resistencia al flujo es distinto para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-2,664	0,157	<0,001
dper3 - dper1	0,723	0,165	<0,001
dper4 - dper1	4,020	0,158	<0,001
dper3 - dper2	3,387	0,155	<0,001
dper4 - dper2	6,685	0,153	<0,001
dper4 - dper3	3,297	0,155	<0,001

Tabla 4.59. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable urp_solo_part . Se demuestra que la resistencia generada solo por el llenado de partículas a partir del DPER desplegado es distinta para todos los modelos. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

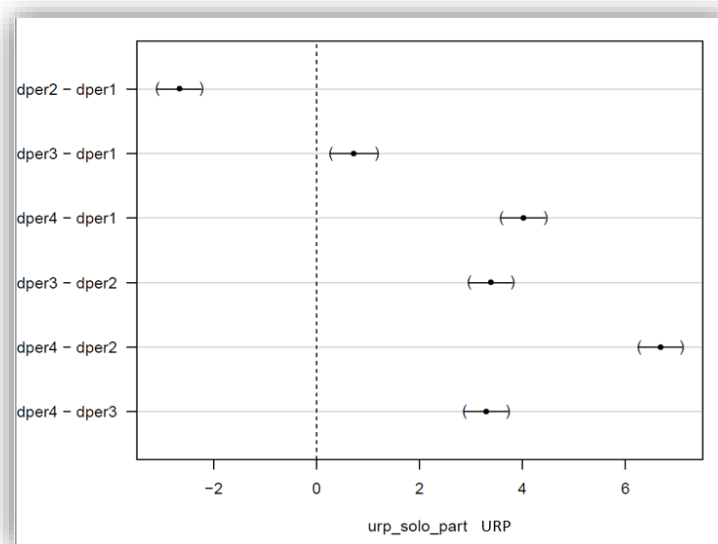


Figura 4.31. Gráfica de residuos para la prueba de contraste Tukey para la variable urp_solo_part . La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias. Se observan las diferencias detectadas en los grupos comparados. URP= unidad de resistencia periférica, dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón de resistencia debido a las partículas, ordenados de mayor a menor, fue el siguiente:



El incremento de las resistencias nos informó acerca de la tolerancia de los DPEr al llenado de partículas, se calculó mediante la fórmula referida en materiales y métodos.

Tras la inyección de partículas la resistencia aumentó en promedio de 3,32URP ± 0,76 URP (40,31± 7,57%) (tabla 4.60).

Variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
urpdif	2,91 (0,41)	0,1 (0,18)	3,45 (0,48)	6,83 (0,3)	3,32 (2,44)
	2,9 (2,53- 3,12)	0,01 (0,01- 0,01)	3,73 (3,09- 3,73)	6,81 (6,8- 6,96)	3,11 (1,96- 4,55)
urpdif_2	33,89% (3,95%)	6,67% (13,33%)	55,93% (5,37%)	61,13% (2,77%)	40,31% (24,44%)
	34,23% (30,15%-36,42%)	1% (1%-1%)	58,62% (51,04%-58,62%)	59,62% (59,62%-63,46)	45,74% (28,18%-57,875)

Tabla 4.60. Diferencia absoluta (urpdif) y relativa porcentual (urpdif_2) de las resistencias obtenidas tras la inyección de partículas. DE= desviación estándar, Q1= primer cuartil, Q3= tercer cuartil.

Al analizarlo por dispositivo, este incremento fue distinto para cada modelo, siendo superior para el DPEr4 (6,83 URP ±0,19 URP). Estas diferencias fueron significativas en la RLM (ver tabla 4.61).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%		Valor p
Intercepto (dper1)*	2,03	0,41	1,197	2,863	<0,001
dper2	-2,734	0,156	-3,051	-2,417	<0,001
dper3	0,681	0,165	0,347	1,015	<0,001
dper4	4,003	0,157	3,683	4,322	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,033
R2***	0,98				
R2 ajustado	0,98				

Tabla 4.61. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $urpdif \sim \text{filtro} + n_carga_{100_150}$. Se demuestra que el incremento de resistencia debido al llenado del DPER con partículas es diferente para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza. dper=dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

En la prueba de contraste de Tukey se comprobaron estas diferencias (tabla 4.62, figura 4.32).

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-2,664	0,157	<0,001
dper3 - dper1	0,723	0,165	<0,001
dper4 - dper1	4,020	0,158	<0,001
dper3 - dper2	3,387	0,155	<0,001
dper4 - dper2	6,685	0,153	<0,001
dper4 - dper3	3,297	0,155	<0,001

Tabla 4.62. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable urp_solo_part . Se demuestra que el aumento de resistencias debido a la presencia de partículas es distinto para todos los modelos. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

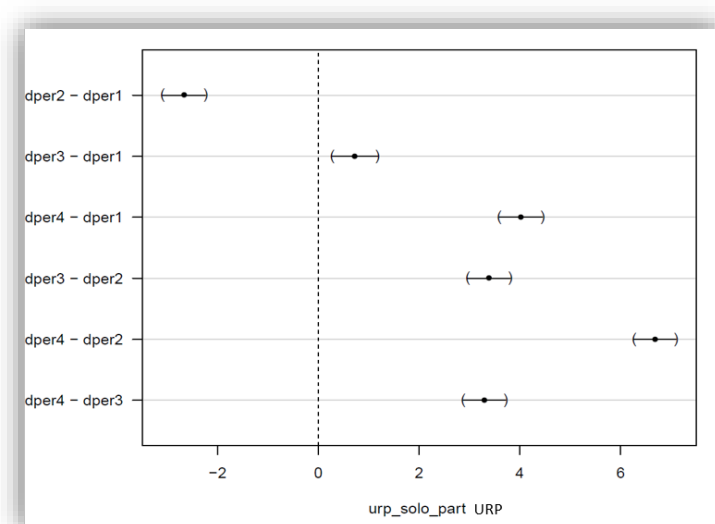


Figura 4.32. Gráfica de residuos de la prueba de contraste Tukey para la variable urp_solo_part . La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias de los valores de resistencia al flujo solo debido a la presencia de partículas. Se observan las diferencias encontradas al comparar los modelos. dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón de diferencia de resistencias de mayor a menor fue el siguiente:



Como era de esperar, al retirar el DPER (variable *urp_pos_rec*) disminuyó la resistencia, manteniéndose ligeramente por encima del nivel basal, excepto para el DPER3 (URP = 0 ± 0). Estos resultados reflejan en realidad el efecto de las partículas interceptadas por el FCD-2, con una resistencia media de 0,95 URP ± 0,61 URP (tabla 4.52). Este valor, aunque solo representa el efecto del llenado del FCD-2 tras la retirada del dispositivo, demostró una elevada correlación positiva con las partículas perdidas durante la retirada del dispositivo (R= 0,72; R²=0,51).

En la RLM los valores fueron significativamente diferentes para los modelos asimétricos DPER2 y DPER3 (tabla 4.63). En la prueba de contraste Tukey se demuestran las diferencias entre los DPER2 y DPER3 donde se obtuvieron resistencias menores y estadísticamente significativas frente a los modelos simétricos DPER1 y DPER4 (tabla 4.64, figura 4.33).

Variables	Coficiente	ES	IC 95%		Valor p
Intercepto (dper1)*	0,361	0,669	-0,997	1,72	0,593
dper2	-1,54	0,255	-2,058	-1,022	<0,001
dper3	-1,8	0,268	-2,345	-1,255	<0,001
dper4	-0,55	0,257	-1,071	-0,028	0,039
n_carga_100_150**	0	0	0	0,001	0,012
R ² ***	0,723				
R ² ajustado	0,691				

Tabla 4.63. Regresión lineal múltiple. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $urp_pos_rec \sim modelo + n_carga_100_150$. Se demuestra que existen diferencias para los DPER2 y DPER3 en la resistencia del circuito después de retirar el DPER. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza. dper=dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-1,539	0,255	<0,001
dper3 - dper1	-1,799	0,268	<0,001
dper4 - dper1	-0,549	0,257	0,161
dper3 - dper2	-0,259	0,253	0,735
dper4 - dper2	0,990	0,249	0,002
dper4 - dper3	1,250	0,252	<0,001

Tabla 4.64. Prueba de contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable *urp_pos_rec*. Se demuestra que las resistencias son inferiores para los DPEr2 y DPEr3 y superiores para los DPEr1 y DPEr4. *dper*= dispositivo de protección embólica de red, ES= error estándar.

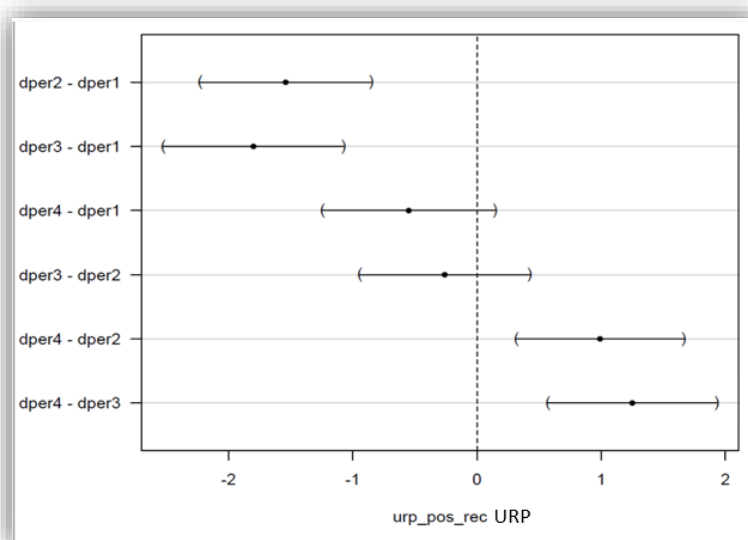


Figura 4.33. Gráfica de residuos para la prueba de Tukey para la variable *urp_pos_rec*. La abscisa representa el valor en URP de las diferencias detectadas. Se observan las diferencias entre medias en los modelos comparados para la variable *urp_pos_rec*. *dper*= dispositivo de protección embólica de red.

De forma global, partiendo de una resistencia basal nula, el DPEr1 presentó la mayor resistencia antes de la inyección de partículas, seguido de los modelos DPEr4, DPEr3 y DPEr2. Al inyectar la carga se modificó este orden, pasando el DPEr4 a tener la mayor resistencia, seguido del DPEr1, DPEr2 y DPEr3. En este punto se llegó al máximo valor, debido a la presencia de partículas interceptadas por el FCD-1. Estas resistencias se mantuvieron constantes durante los 10 minutos del experimento. Al utilizar el FCD-2 libre de partículas se observó una mayor resistencia para el DPEr4 seguido del DPEr1, DPEr3 y DPEr2. Cuando se retiró el dispositivo, la resistencia del circuito disminuyó, aunque no se normalizó, manteniendo diferencias entre grupos dependiendo de la resistencia del FCD-2 por las partículas interceptadas por el mismo en cada prueba (figura 4.34). El DPEr2 destaca como el dispositivo que menos resistencia presenta en

las fases más importantes del experimento (fases D y H), muy distante de los otros modelos, debido a su diseño y su poca capacidad de retención de partículas, como veremos en el apartado de eficacia y se comentará en la discusión.

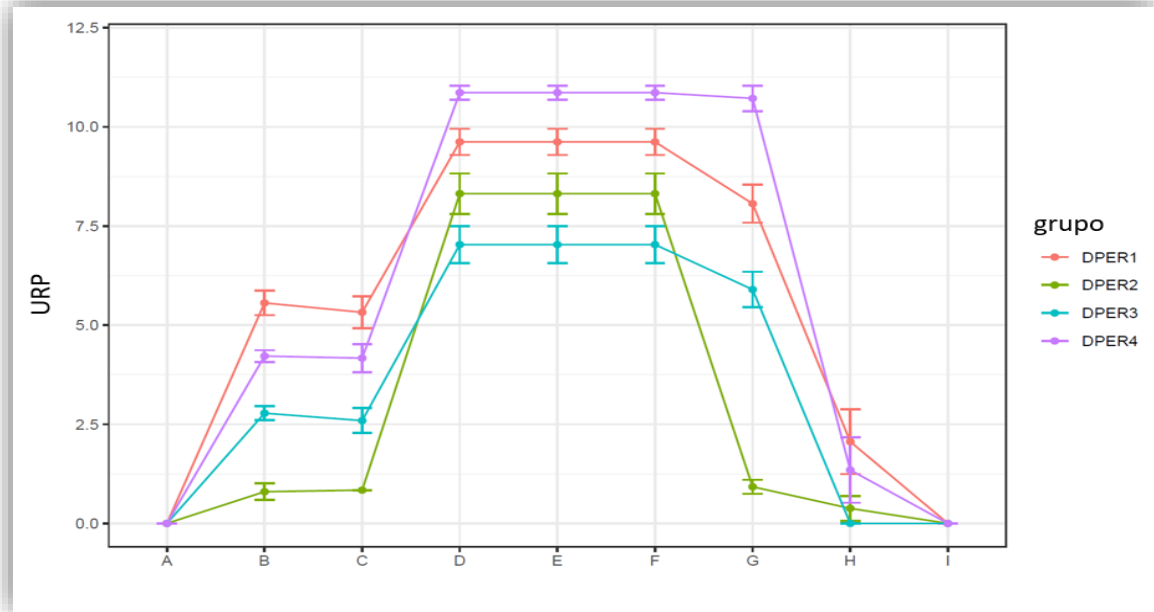


Figura 4.34. Evolución de las resistencias obtenidas en las distintas fases del experimento. A= circuito de estudio, B= al desplegar el DPER, C= al incorporar el FCD-1 en el circuito, D= post inyección de partículas en el minuto 1, E= post inyección de partículas en el minuto 5, F= post inyección de partículas en el minuto 10, G= post inyección con FCD-2 limpio, H= retirada del DPER, I= circuito de estudio previo al nuevo experimento.

4.5. Análisis de eficacia

Para los resultados principales se consideraron los datos detectados en el canal 140. El análisis de las cifras del canal 100_150 permitió contrastar las diferencias halladas con el canal 140 y ajustar los modelos de regresión múltiple, con la variable $n_{\text{carga}_{100_150}}$ como predictora, además del modelo de filtro. Ésta fue una medida estadística de control en caso de que no todas las partículas de 140 μm fueran reconocidas por el CP en el canal 140. Los valores de todos los tamaños detectados, aunque se incluyen en algunos resultados, no se consideraron válidos para el análisis de eficacia debido a su elevada tasa de artefactos (ver materiales y métodos).

La eficacia se midió en 3 etapas, tal como se representa en la figura 4.35. Las partículas atrapadas en los segmentos T1 y T2 medidas tras el lavado con circuito invertido, tal y como se describe en materiales y métodos, permitió conocer el número de las pérdidas en cada etapa. Finalmente, se calculó la fuga total y, a partir de ésta, la eficacia total de cada DPEr.

En cada fase se sumaron los datos absolutos obtenidos en la medición principal ($T1_{140}$) el de control ($T1-control_{140}$) y al microscopio ($t1_{mic}$).

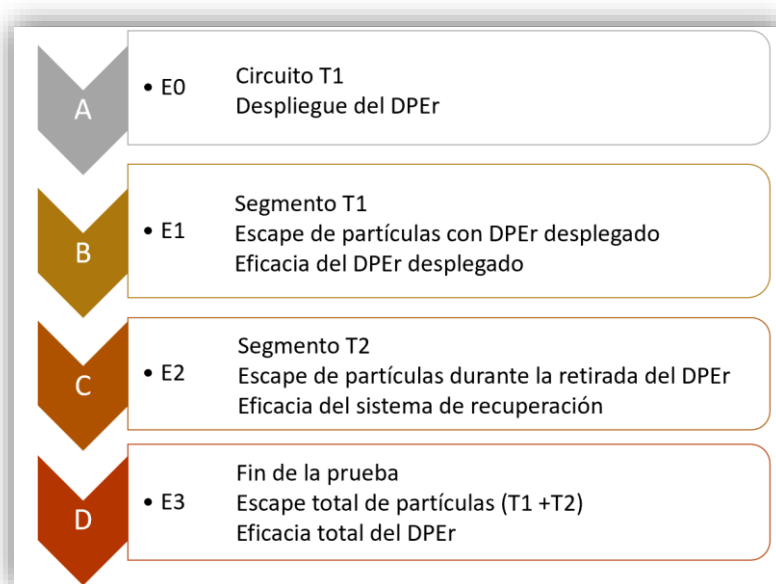


Figura 4.35. Etapas de medición de eficacia.

4.5.1. Eficacia de captura de partículas por el DPEr (E1)

En todos los modelos se observó la fuga de partículas con el DPEr desplegado. Se calculó y estudió el número de partículas retenidas por el DPEr (variables $npr1_{140}$ y $npr1_{100_{150}}$) mediante las fórmulas descritas en materiales y métodos. **En el canal 140 se obtuvo un promedio de $535,23 \pm 131,70$ partículas perdidas**, mientras que en el canal 100_150 se contabilizaron $1058 \pm 256,29$ (tabla 4.67); esta diferencia se debió a la presencia de artefactos que se explicará con más detalle en el apartado de discusión. **El DPEr4 retuvo el mayor número de partículas y el DPEr2 el que menos, como** se puede apreciar en la tabla 4.65.

Variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
t1_140 (NPP por el DPEr en T1 detectadas en el canal 140)	664,3 (100,73)	1.113,4 (185,95)	331,8 (141,63)	31,4 (19,77)	535,23 (425,12)
	636,5 (616- 668,5)	1.089,5 (1.013- 1.227,75)	346,5 (233- 427,5)	26,5 (17,5- 38)	548,5 (101,5- 818,75)
t1_control_140 (NPP por el DPEr en T1 detectadas en el canal 140 lavado con SSF ultrafiltrado)	3,9 (9,36)	1,4 (1,9)	3,8 (9,59)	0,2 (0,42)	2,33 (6,7)
	0 (0- 1,75)	0 (0- 3,5)	1 (0- 1,75)	0 (0- 0)	0 (0- 1,25)
t1_100_150 (NPP por el DPEr en T1 detectadas en el canal 100_150)	1300,3 (209,92)	2184,3 (382)	668,1 (264,64)	80,1 (42,65)	1058,2 (827,61)
	1257,5 (1220,5- 1309,25)	2149 (2039,5- 2398,25)	749,5 (460,5- 791)	76 (54,5- 88,75)	1062 (258,5- 1575,75)
control_t1_100_150 (NPP por el DPEr en T1 detectadas en el canal 100_150 lavado con SSF ultrafiltrado)	8,1 (21,16)	4,5 (6,29)	7,8 (16,5)	9 (11,84)	7,35 (14,52)
	0,5 (0- 2,75)	1 (0- 7,75)	1 (0- 5,75)	1,5 (0- 17)	1 (0-7,5)
t1_mic (NPP de 140 µm impactadas en el FCD-1 de 100 micras en T1 contadas al microscopio)	24,6 (29,02)	42,9 (45,17)	29,3 (24,39)	5,3 (4,69)	25,52 (31,53)
	16 (5,75- 30,75)	23 (12,75- 58,75)	24 (9,5- 44,25)	4,5 (2- 7,25)	13 (4,75- 33,25)
npr1_140 (NPR por el DPEr en T1 para el canal 140 calculadas según fórmula referida en materiales y métodos)	1.214,6 (226,37)	573,9 (110,83)	1.302,6 (226,23)	1.706,3 (319,34)	1.199,35 (467,97)
	1.156 (1030- 1309,25)	526,5 (498,25- 658)	1.349 (1.151,75- 1.472)	1.679,5 (1.420,5- 1.860,5)	1.259 (845,25- 1.500)
npr1_100_150 (NPR por el DPEr en T1 para el canal 100_150 calculadas según fórmula referida en materiales y métodos)	2.399,7 (425,41)	1.184,9 (152,03)	2.454,2 (423,38)	3.285 (620,19)	2.330,95 (867,47)
	2.297,5 (2.146,25- 2.552)	1.209,5 (1.052,75- 1.252,75)	2.628 (2.102,25- 2.783,75)	3.279,5 (2.708,25- 3.560,25)	2.443,5 (1.668,5- 2.828,75)

Tabla 4.65. Variables de medición del segmento T1. CP= contador de partículas, T1= segmento para las partículas perdidas durante el despliegue del DPEr, T2= segmento para las partículas perdidas durante la retirada del DPEr, NPP= número de partículas perdidas, NPR= número de partículas retenidas, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

En la RLM se observó que la retención de partículas era significativamente distinta para todos los modelos (tabla 4.66).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95		Valor P
Intercepto (dper1)*	-194,699	139,552	-478,004	88,607	0,172
dper2	-521,137	53,182	-629,103	-413,172	<0,001
dper3	306,166	55,966	192,548	419,784	<0,001
dper4	629,314	53,579	520,543	738,085	<0,001
n_carga_100_150**	0,378	0,036	0,304	0,451	<0,001
R ² ***	0,9447				
R ² ajustado	0,9384				

Tabla 4.66. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $npr1_{140} \sim \text{filtro} + n_{\text{carga}_{100_150}}$. Se demuestra que el número de partículas retenidas en el DPER durante su despliegue (T1) del canal 140 es distinto para todos los modelos. ES= error estándar, IC = intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

La prueba de contraste Tukey demostró diferencias en las partículas capturadas por el DPER en E1 entre todos los modelos comparados (tabla 4.67, figura 4.36).

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-521,137	53,182	<0,001
dper3 - dper1	306,166	55,966	<0,001
dper4 - dper1	629,314	53,578	<0,001
dper3 - dper2	827,303	52,788	<0,001
dper4 - dper2	1150,451	51,969	<0,001
dper4 - dper3	323,148	52,507	<0,001

Tabla 4.67. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable $npr1_{140}$. Se demuestra que el número de partículas detectadas en el canal 140 que son capturadas por el DPER en T1 es distinta para todos los modelos. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

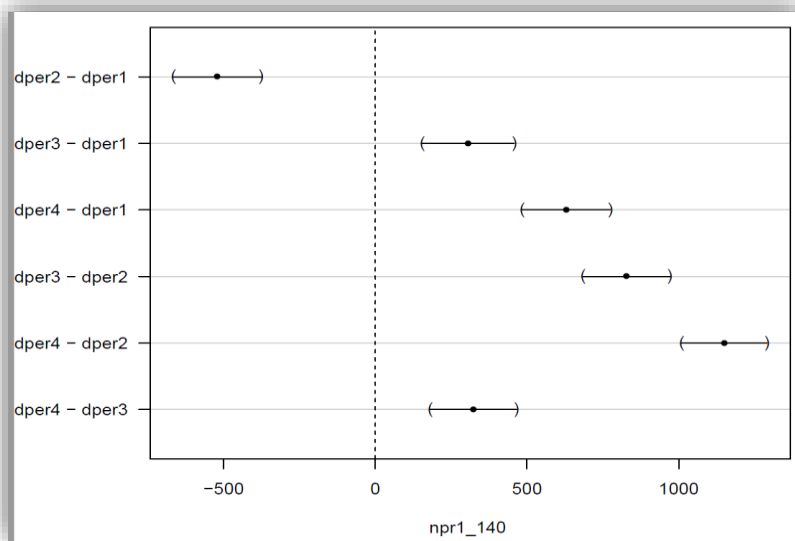


Figura 4.36. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable *npr1_140*. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias del número de partículas recuperadas en T1 detectadas en el canal 140. Se observan las diferencias entre los modelos comparados. T1= fase de captura del dper, dper= dispositivo de protección embólica de red.

Los mismos resultados se observaron con los valores obtenidos en el canal 100_150 en la RLM (tabla 4.68) y prueba de contraste Tukey (tabla 4.69, figura 4.37).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95		Valor P
Intercepto (dper1)*	-259,123	260,949	-788,877	270,631	0,328
dper2	-989,23	99,445	-1191,114	-787,345	<0,001
dper3	466,098	104,652	253,644	678,552	<0,001
dper4	1144,927	100,187	941,536	1348,318	<0,001
n_carga_100_150**	0,712	0,067	0,576	0,849	<0,001
R ^{2***}	0,9437				
R ² ajustado	0,9373				

Tabla 4.68. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $npr1_{100_150} \sim \text{filtro} + n_carga_{100_150}$. Se demuestra que el número de partículas retenidas en el DPER en la fase E1 es distinta en todos los modelos. ES= error estándar, IC = intervalo de confianza.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variabes	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-989,229	99,445	<0,001
dper3 - dper1	466,098	104,651	<0,001
dper4 - dper1	1144,926	100,187	<0,001
dper3 - dper2	1455,327	98,708	<0,001
dper4 - dper2	2134,156	97,177	<0,001
dper4 - dper3	678,828	98,184	<0,001

Tabla 4.69. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable $npr1_{100_150}$. Se demuestra que el número de partículas recuperadas en el canal 100-150 es distinta para todos los dispositivos comparados en todas sus posibilidades. ES= error estándar. dper= dispositivo de protección embólica de red.

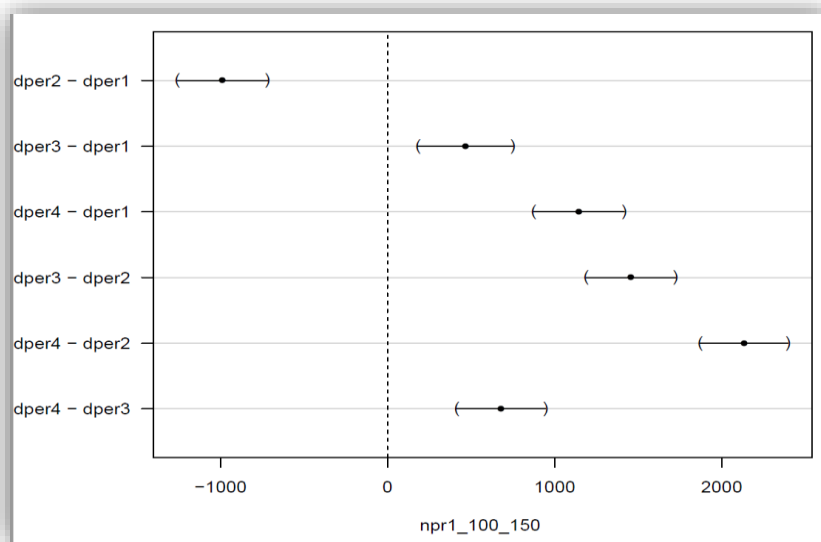


Figura 4.37. Gráfica de residuos de la prueba de contraste de Tukey para la variable $npr1_{100_150}$. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias del número de partículas recuperadas en T1 para el canal 100_150. Se observan las diferencias detectadas entre los modelos comparados. dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón de captación de partículas con el DPER desplegado, de mayor a menor, fue el siguiente:



Al conocer el número de partículas retenidas se pudo calcular la eficacia de captura global y para cada DPEr. La eficacia de captura fue similar en los canales 140, 100_150 e incluso para TTD: $68,29\% \pm 7,55\%$, $68,62\% \pm 7,26\%$ y $67,57\% \pm 6,94\%$ respectivamente, sin diferencias entre los distintos canales ($p=0,89$) para los diferentes dispositivos (tabla 4.70).

Variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
ec_140 (Eficacia porcentual de captura en el canal 140)	63,39% (5,18%)	33,24% (4,43%)	78,67% (6,50%)	97,84% (1,31%)	68,29% (24,37%)
	63,51% (59,09%- 66,49%)	33,03% (29,55%- 36,23%)	79,30% (74,09%- 82,12%)	97,99% (97,72%- 98,43%)	70,67% (52,78%- 82,61%)
ec100_150 (Eficacia porcentual de captura en el canal 100_150)	64,08% (4,75%)	0,35% (5,52%)	78,22% (5,93%)	97,17% (1,58%)	68,62% (23,44%)
	63,60% (60,64%- 66,59%)	32,77% (31,09%- 37,26%)	77,50% (73,16%- 81,87%)	97,47% (96,57%- 98,32%)	71,07% (56,14%- 90,05%)
Ect (eficacia porcentual de captura en TTD)	63,37% (4,91%)	35,97% (4,72%)	75,62% (7,84%)	95,32% (2,84%)	67,57% (22,40%)
	62,66% (59,36%- 65,87%)	36,03% (33,45%- 37,37%)	75,84% (72,50%- 80,91%)	96,07% (94,23%- 96,84%)	67,13% (5,69%- 87,24%)

Tabla 4.70. Eficacia de captura de partículas del DPEr. DE= desviación estándar, Q1= primer cuartil, Q3= tercer cuartil, TTD= todos los tamaños detectados por el contador de partículas, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

Al analizar la variable *ec_140* por dispositivo, **la mayor eficacia de captura fue el DPEr4 con un $97,84\% \pm 0,81\%$ y la menor fue la del DPEr2 con $33,24\% \pm 2,74\%$** (tabla 4.70).

En el análisis por RLM (tabla 4.71) y la prueba de contraste Tukey (tabla 4.72, figura 4.38) se demostró que la eficacia de captura es distinta para todos los modelos comparados por pares.

Variables	Coefficiente	ES	IC 95		Valor P
dper1	0,676	0,058	0,559	0,794	<0,001
dper2	-0,306	0,022	-0,35	-0,261	<0,001
dper3	0,147	0,023	0,1	0,195	<0,001
dper4	0,342	0,022	0,297	0,387	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,453
R ² ***	0,96				
R ² ajustado	0,96				

Tabla 4.71. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $ec_{140} \sim \text{filtro} + n_{\text{carga}_{100_150}}$. Se demuestra que la eficacia de captación de partículas en la fase de captura es diferente para todos los modelos medidos el canal 140. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza. dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor de la variable ec_{100_150} del filtro DPER1 utilizado como referencia cuando el valor de $n_{\text{carga}_{100_150}}$ es 0.

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,305	0,022	<0,001
dper3 - dper1	0,147	0,023	<0,001
dper4 - dper1	0,341	0,022	<0,001
dper3 - dper2	0,453	0,021	<0,001
dper4 - dper2	0,647	0,021	<0,001
dper4 - dper3	0,194	0,021	<0,001

Tabla 4.72. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable ec_{140} . Se demuestra que la eficacia de captura del DPER en T1 es distinta para los modelos contrastados por parejas en todas las combinaciones ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

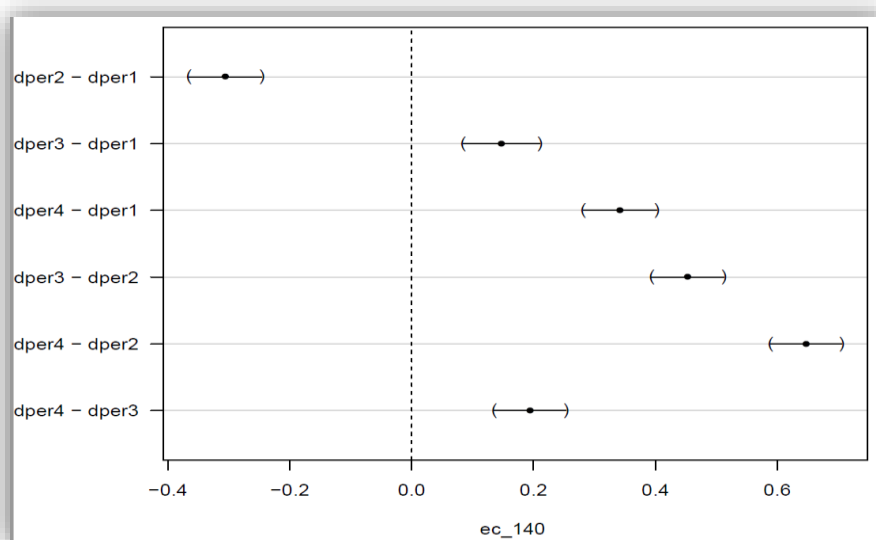


Figura 4.38. Gráfica de residuos de la prueba de contraste Tukey para la variable ec_{140} . La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias de eficacia calculada en el canal 140. Se observan las diferencias de eficacia de captura entre los modelos.

El patrón de eficacia de captura ordenados de mayor a menor fue el siguiente:



Para la variable *ec_100_150* el análisis por RLM (tabla 4.73) y prueba de contraste Tukey demostró los resultados muy parecidos a la eficacia medida en el canal 140 (tabla 4.74, figura 4.39).

Variables	Coficiente	ES	IC 95		Valor P
Intercepto (dper1)*	0,709	0,057	0,593	0,826	<0,001
dper2	-0,296	0,022	-0,34	-0,252	<0,001
dper3	0,132	0,023	0,086	0,179	<0,001
dper4	0,324	0,022	0,28	0,369	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,224
R ² ***	0,96				
R ajustado	0,95				

Tabla 4.73. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $ec_{100_150} \sim \text{filtro} + n_{\text{carga_100_150}}$. Se demuestra que la eficacia de captación de partículas (T1) es diferente para todos los modelos para el canal 100-150. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza. dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,295	0,021	<0,001
dper3 - dper1	0,132	0,022	<0,001
dper4 - dper1	0,324	0,021	<0,001
dper3 - dper2	0,428	0,021	<0,001
dper4 - dper2	0,620	0,021	<0,001
dper4 - dper3	0,191	0,021	<0,001

Tabla 4.74. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable *ec100_150*. Se demuestra que la eficacia del DPER es distinta en todas las combinaciones contrastadas por parejas. Es= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

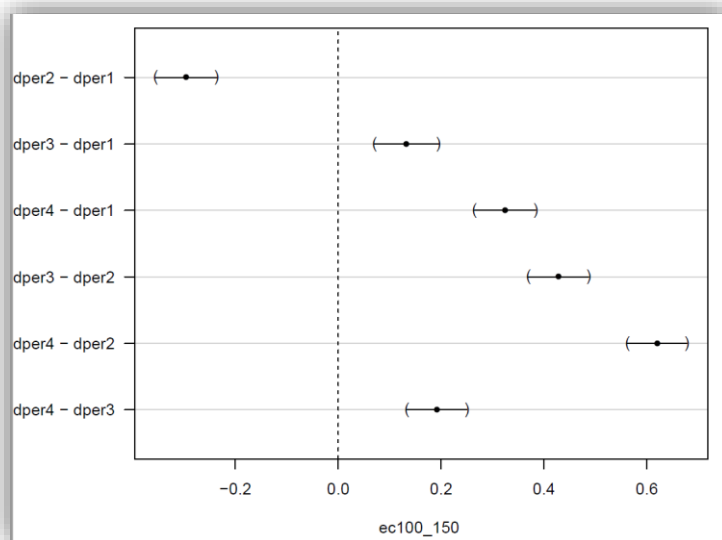


Figura 4.39. Gráfica de residuos de la prueba de contraste Tukey para la variable *ec100_150*. La abscisa representa la estimación diferencia entre medias de eficacia calculada en el canal *100_150*. Se representan las diferencias en la eficacia de captación entre los modelos. *dper*= dispositivo de protección embólica de red.

Otra forma de medir la eficacia es obteniendo la **razón β_{140} (β_{140})**, o relación de partículas con diámetro 140 μm medidas antes y después del DPER. La razón β_{140} para distintos promedios de partículas inyectadas aparece reflejada en tabla 4.75. Esta forma de presentar los datos de eficacia presenta la ventaja de reflejar el comportamiento del DPER en distintas circunstancias.

Razón β_{140}	Eficiencia	# antes del filtro	# después del filtro
2	50%	1.760	880
4	75%	1.760	440
5	80%	1.760	352
8	87%	1.760	220
10	89%	1.760	176
20	94,5%	1.760	88
40	97,25%	1.760	44
80	98,75%	1.760	22
160	99,375%	1.760	11
1.760	99,94%	1.760	1

Tabla 4.75. Razón β_{140} calculada para el valor promedio de partículas de 140 μm inyectadas.

Además, se estudió la razón β_{140} del filtro desplegado (T1). Se observó el mayor valor para el DPER4 y el menor para el DPER2 (tabla 4.76).

	Razón β_{140} en T1
DPER1(DE) n=10	2,79 (0,42)
DPER2(DE) n=10	1,55 (0,15)
DPER3(DE) n=10	5,35 (2,66)
DPER4(DE) n=10	61,74 (22,19)
Promedio (DE) n=40	17,84 (31,29)
Mediana (Q1-Q3) n=40	3,41 (2,16-13,91)

Tabla 76. Razón β_{140} del DPER durante la etapa de captura (E1). La razón β_{140} es la relación entre las partículas que entran al filtro y las que escapan del mismo. T1= fase de captura de partículas con el DPER desplegado, DPER= dispositivo de protección embólica de red, DE= desviación estándar, Q1= primer cuartil, Q3= tercer cuartil.

En la RLM (tabla 4.77) la razón β_{140} del DPER4 fue significativamente superior. La prueba de contraste Tukey demostró diferencias para el DPER4 en todas las comparaciones (tabla 4.78, figura 4.40).

Variables	Estimación	ES	IC 95%		Valor p
Intercepto (dper1)*	-6,779	22,568	-52,594	39,036	0,766
dper2	-0,469	8,6	-17,929	16,991	0,957
dper3	4,046	9,051	-14,328	22,42	0,658
dper4	59,886	8,665	42,296	77,476	<0,001
n_carga_100_150**	0,003	0,006	-0,009	0,014	0,663
R ² ***	0,676				
R ² ajustado	0,639				

Tabla 4.77. Regresión lineal múltiple para la variable $r_{\beta_{140}}$. Fórmula = $r_{\beta_{140}} \sim \text{modelo} + n_{\text{carga}_{100_150}}$. Se observan diferencias significativas solo para el DPER4. dper= dispositivo de protección embólica de red, ES= error estándar.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,469	8,600	1,000
dper3 - dper1	4,046	9,050	0,970
dper4 - dper1	59,886	8,664	< 0,001
dper3 - dper2	4,515	8,537	0,951
dper4 - dper2	60,355	8,404	< 0,001
dper4 - dper3	55,840	8,491	< 0,001

Tabla 4.78. Prueba de contraste Tukey para la razón β_{140} . Se demuestran diferencias significativas para el DP4r4 comparado con todos los modelos. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

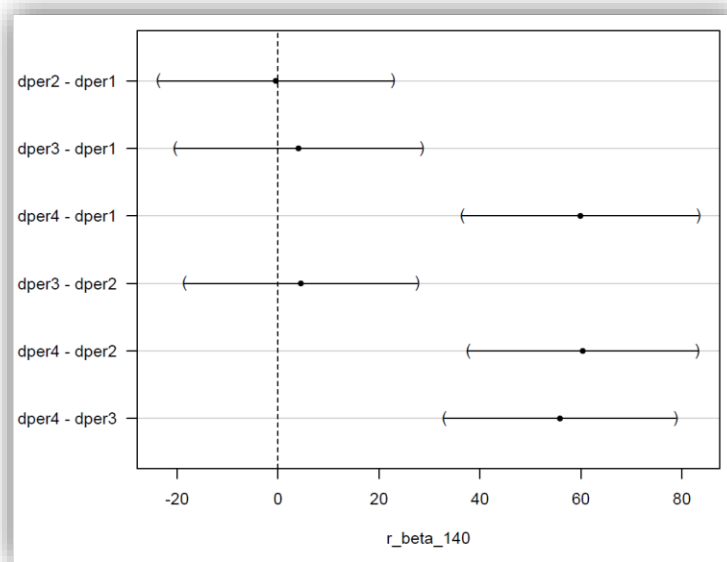


Figura 4.40. Gráfica de residuos de la prueba de contraste Tukey para la razón β_{140} . La abscisa representa la diferencia estimada entre medias de la razón β_{140} . Se observan las diferencias detectadas para el DP4r4 comparado con los otros modelos.

El patrón de razón β_{140} en E1 de mayor a menor fue igual que el de eficacia de captura y eficacia total de mayor a menor, aunque sin diferencias significativas entre los DPEr3, DPEr1 y DPEr2:



Al comparar los dispositivos según su diseño central o paracentral (DPEr1 + DPEr4 vs DPEr2 + DPEr3) se obtuvo una razón β_{140} superior para los simétricos ($32,26 \pm 17,33$ vs $3,42 \pm 1,18$ respectivamente; $p < 0,001$).

4.5.2. Eficacia durante la retirada del DPEr (E2)

La eficacia del procedimiento de retirada se midió calculando las partículas que fugaron en ese momento mediante las fórmulas descritas en materiales y métodos. Durante la retirada del dispositivo (T2) se observó un promedio de partículas perdidas (variable npf_{140}) de $373,4 \pm 54,37$ con un rango entre $275,2 \pm 100,47$ (DPEr3) a $538,1 \pm 109,67$ (DPEr1) para el canal 140. Para el canal 100_150, aunque el número de partículas fue mayor, mantuvo la proporcionalidad con respecto a la carga inyectada. Los resultados descriptivos se encuentran la tabla 4.79.

Variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
t2_140 (NP detectadas canal 140)	504,9 (181,43)	301,3 (90,76)	238,7 (142,75)	297,4 (126,76)	335,57 (168,35)
	528,5 (374,5- 629,25)	260,5 (231- 387,75)	270 (139,75- 343,75)	243,5 (207,25- 366,5)	285 (220,5- 422)
t2_control_140 (NP detectadas en el canal 140 tras el lavado con SSF)	0 (0)	0,9 (2,18)	10,8 (23,68)	0,5 (0,53)	3,05 (12,3)
	0 (0- 0)	0 (0- 0,75)	2 (0- 8)	0,5 (0- 1)	0 (0- 1)
t2_100_150 (NP detectadas en el canal 100_150)	974 (356,62)	611,1 (217,6)	516,4 (311,64)	587,1 (240,13)	672,15 (329,22)
	1.024,5 (741- 1.208,5)	511 (474,5- 704)	558,5 (299,75- 759,5)	493 (394,5- 794,5)	552 (449,75- 872,5)
control_t2_100_150 (NP detectadas en el canal 100_150 tras el lavado con SSF)	0,4 (0,52)	5,9 (8,79)	16,3 (25,55)	8,3 (11,51)	7,72 (15,25)
	0 (0- 1)	0,5 (0- 12)	6,5 (0,5- 17,5)	1 (0- 15,25)	1 (0- 11,25)
rec_t2_mic (NP de partículas de 140 µm impactadas en el FCD-2 contadas al microscopio)	33,2 (36,74)	16 (21,35)	25,7 (27,98)	64,2 (67,38)	34,77 (44,49)
	17,5 (4,75- 58)	9 (4,75- 17,75)	18 (3,25- 32,5)	40,5 (14,25- 85)	14,5 (4- 64,25)
npf_140 (NP totales durante la retirada del dispositivo detectadas en el canal 140 del CP)	538,1 (176,95)	318,2 (81,06)	275,2 (162,11)	362,1 (157,66)	373,4 (175,46)
	547,5 (380- 681,25)	276 (269,75- 396,25)	308 (145- 403,5)	310,5 (259,25- 400,25)	332,5 (269- 436)
npf_100_150 (NP totales detectadas en el canal 100_150 del CP)	1.007,6 (349,56)	633 (208,47)	558,4 (331,26)	659,6 (259,5)	714,65 (331,43)
	1.049,5 (747,25- 1.240,75)	525,5 (518- 725,25)	574,5 (307,25- 797)	562 (463- 836,5)	616,5 (489- 903,5)

Tabla 4.79. Descriptivos de la detección de partículas en la etapa E2. N= número, DPEr= dispositivo de protección embólica de red, T2= retirada del DPEr, control= detección de partículas tras lavado con SSF ultrafiltrado, mic= partículas contadas al microscopio, SSF= suero salino fisiológico, NP= número de partículas que escaparon al retirar el dispositivo, CP= contador de partículas, FCD= filtro de control distal.

En el análisis por grupo por RLM se observó que el número de partículas perdidas en la fase de retirada del DPER (variable *npf_140*) era significativamente distinto (tabla 4.80). Sin embargo, la prueba de contraste Tukey comprobó que estas diferencias eran demostrables solo para el DPER1, comparado con DPER2 y DPER3 (tabla 4.81, figura 4.41). Con esta maniobra, los dispositivos simétricos (DPER1 y DPER4) tuvieron una pérdida de partículas significativa mayor que los asimétricos (DPER2 y DPER3) ($p < 0,001$).

Variables	Coficiente	ES	IC 95		Valor P
Intercepto (dper1)*	81,788	163,268	-249,663	413,239	0,62
dper2	-181,187	62,22	-307,5	-54,874	0,006
dper3	-192,261	65,477	-325,187	-59,335	0,006
dper4	-131,442	62,684	-258,698	-4,187	0,043
n_carga_100_150**	0,122	0,042	0,037	0,208	0,006
R ^{2***}	0,4618				
R ² ajustado	0,4002				

Tabla 4.80. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $npf_{140} \sim \text{filtro} + n_{carga_{100_150}}$. Se demuestra que el número de partículas que fugan durante la retirada (T2) es diferente para todos los modelos. ES= error estándar, IC = intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-181,187	62,219	0,030
dper3 - dper1	-192,260	65,477	0,028
dper4 - dper1	-131,442	62,684	0,173
dper3 - dper2	-11,073	61,759	0,997
dper4 - dper2	49,744	60,801	0,845
dper4 - dper3	60,818	61,431	0,755

Tabla 4.81. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable *npf_140*. Se demuestra que el número de partículas que fugan durante la retirada del dispositivo es distinto para las comparaciones de modelos DPER 1 vs DPER2 y DPER3 vs DPER1. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

Como se observa en la figura 4.42, en aquellos dispositivos con mayor fuga de partículas, las resistencias del circuito después de retirar el DPEr fue más elevada en aquellos dispositivos con mayor pérdida durante la retirada debido a que fueron interceptadas en el FCD-2.

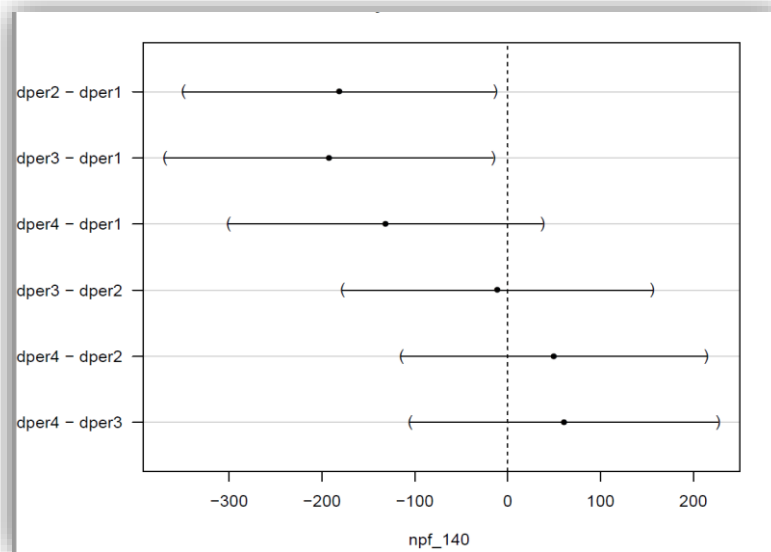


Figura 4.41. Gráfica de residuos por la prueba de contraste Tukey para la variable npf_{140} . La abscisa representa la diferencia estimada entre medias del número de partículas perdidas durante la retirada del dper en el canal 140. Se observan las diferencias significativas entre las comparaciones DPEr2 vs DPEr1 y DPEr3 vs DPEr1. dper= dispositivo de protección embólica de red.

Se observó una relación directa entre el número de partículas perdidas y la resistencia del circuito por su impactación en el del FCD-2 al final del experimento ($r=0,72$, figura 4.42).

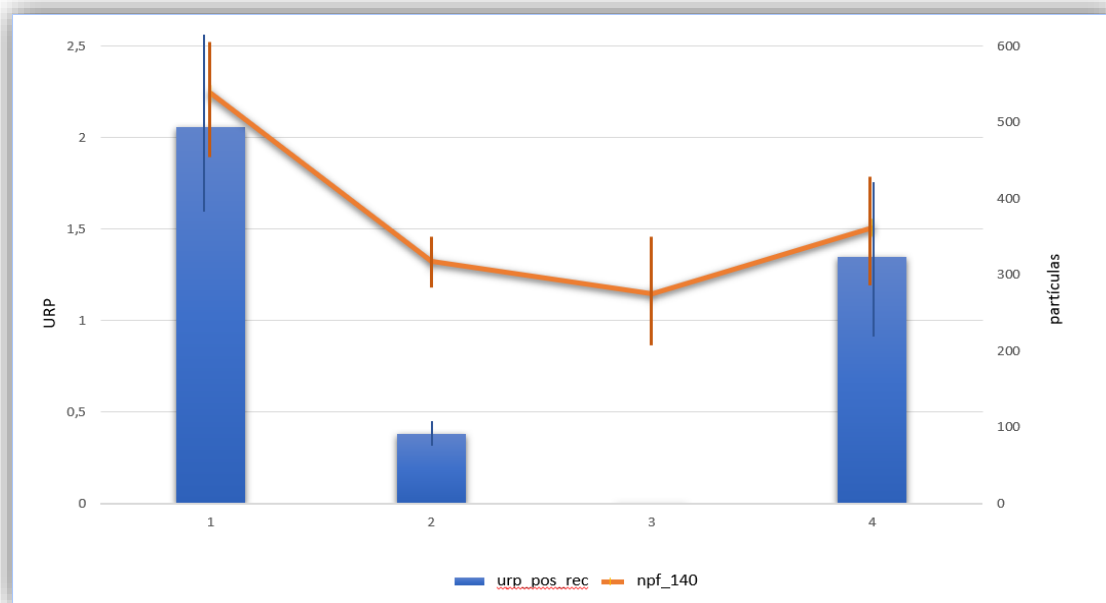


Figura 4.42. Relación entre fuga de partículas tras la retirada y aumento de resistencia del circuito. Este efecto se debió a que las partículas fueron interceptadas por el FCD-2. La escala izquierda de las abscisas corresponde a las URP, la escala situada a la derecha de la abscisa corresponde al número de partículas perdidas, 1= DPEr1, 2= DPEr2, 3= DPEr3, 4= DPEr4, urp_pos_rec= resistencia en URP post retirada del dispositivo, npf_140=número de partículas fugadas durante la retirada del dispositivo medidos en el canal 140, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

Cuando se analizaron los resultados con los valores obtenidos en el canal 100_150, aunque en la RLM se encontraron diferencias (tabla 4.82), la prueba de contraste Tukey no pudo demostrarlas en la comparación por pares (tabla 4.83, figura 4.43). **Los modelos simétricos con una mayor pérdida de partículas mantuvieron las diferencias con respecto a los asimétricos ($833,6 \pm 156,72$ vs $595,7 \pm 119,24$; $p < 0,001$).**

Variables	Coficiente	ES	IC 95		Valor P
Intercepto (dper1)*	46,261	314,429	-592,064	684,586	0,884
dper2	-293,042	119,826	-536,301	-49,782	0,02
dper3	-300,38	126,1	-556,376	-44,384	0,023
dper4	-254,128	120,72	-499,203	-9,053	0,043
n_carga_100_150**	0,258	0,081	0,093	0,423	0,003
R ² ***	0,4405				
R ² ajustado	0,3766				

Tabla 4.82. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $npf_{100_150} \sim \text{filtro} + n_{\text{carga}_{100_150}}$. Se observa que el número de partículas que fugan durante la retirada (T2) es distinto. ES= error estándar, IC = intervalo de confianza, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPEr1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-293,041	119,825	0,086
dper3 - dper1	-300,380	126,099	0,099
dper4 - dper1	-254,127	120,720	0,171
dper3 - dper2	-7,338	118,938	0,999
dper4 - dper2	38,913	117,094	0,987
dper4 - dper3	46,252	118,307	0,979

Tabla 4.83. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable *npf_100_150*. No se observan diferencias entre los modelos comparados en todas sus posibilidades cuando las partículas se detectaron en el canal 100-150. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

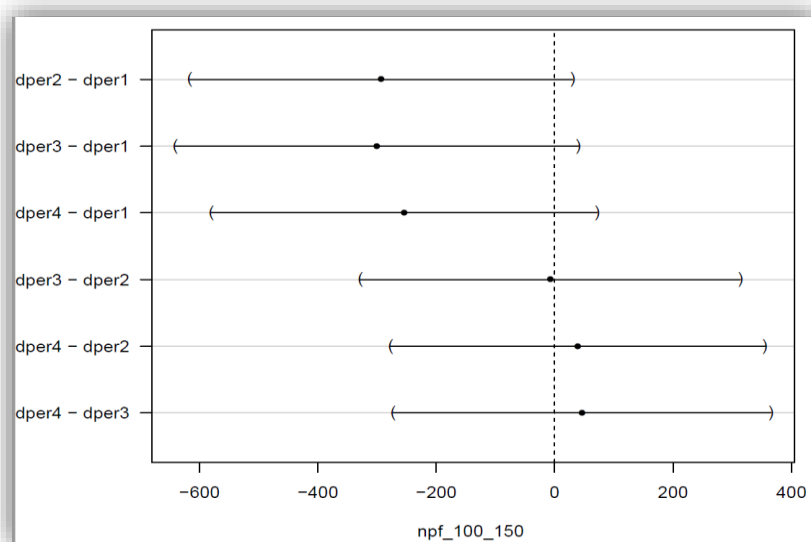


Figura 4.43. Gráfica de residuos de la prueba de contraste Tukey. La abscisa representa la diferencia estimada entre medias de las partículas perdidas durante la retirada del dper en el canal 100_150. No se demuestran diferencias entre los modelos. dper= dispositivo de protección embólica de red.

Se detectó un número partículas fugadas durante la retirada del dispositivo superior al esperado. A fin de investigar su causa, se analizó la relación (*ratio*) de pérdida de partículas mediante la fórmula descrita en materiales y métodos. La *ratio* de suelta de partículas (variable *rsp*) nos indica cuantas partículas se pierden durante la retirada por cada partícula que se pierde con el DPER desplegado. **Se observó que el DPER4 perdía más partículas durante la retirada que en su despliegue con una *rsp* de $13,98 \pm 8,61$ la menor *rsp* fue para el DPER2 con $0,29 \pm 0,06$** (ver tabla 4.84). El coeficiente de

correlación de Pearson demostró una moderada correlación con el número de partículas retenidas ($r= 0,51$; $r^2= 0,26$). Es decir que, a mayor número de partículas retenidas, la probabilidad de liberación de partículas durante la retirada es mayor. En la RLM se evidenciaron diferencias solo para el DPER4 (tabla 4.85). La prueba de contraste de Tukey encontró diferencias para el DPER4 en todas las comparaciones (tabla 4.86, figura 4.44).

Variable	DPER1 Promedio (DE)	DPER2 Promedio (DE)	DPER3 Promedio (DE)	DPER4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
rsp_140 (Ratio de pérdida de partículas detectadas canal 140)	0,79 (0,27)	0,29 (0,11)	0,72 (0,24)	13,98 (13,89)	3,94 (8,89)
	0,76 (0,58- 0,93)	0,26 (0,2- 0,34)	0,76 (0,64- 0,8)	8,78 (7,74- 10,53)	0,76 (0,44- 2,1)
rsp_100_150 (Ratio de pérdida de partículas detectadas canal 100_150)	0,77 (0,3)	0,3 (0,13)	0,75 (0,3)	8,77 (5,42)	2,65 (4,44)
	0,75 (0,55- 0,94)	0,24 (0,22- 0,36)	0,74 (0,66- 0,86)	7,43 (5,56- 11,46)	0,74 (0,38- 1,78)
rspt (Ratio de pérdida de partículas para TTD)	0,79 (0,32)	0,33 (0,15)	0,76 (0,35)	5,47 (2,61)	1,84 (2,49)
	0,8 (0,55- 0,91)	0,28 (0,23- 0,39)	0,76 (0,6- 0,82)	5,21 (3,36- 7,06)	0,78 (0,44- 1,64)
frac_npf_140 (Fracción de partículas fugadas en T2 con respecto a las retenidas enT1 canal 140)	0,45 (0,13)	0,58 (0,19)	0,21 (0,11)	0,21 (0,07)	0,36 (0,21)
	0,47 (0,33- 0,54)	0,55 (0,47- 0,64)	0,21 (0,14- 0,29)	0,18 (0,16- 0,26)	0,3 (0,2- 0,49)

Tabla 4.84. Variables de eficacia de la retirada de partículas. DPER= dispositivo de protección embólica de red, T1= fase de DPER desplegado, T2= fase de retirada del DPER.

Variables	Coefficiente	ES	IC 95	Valor P	
Intercepto (dper1)*	-6,381	8,372	-23,377	10,616	0,451
dper2	0,109	3,191	-6,368	6,586	0,973
dper3	1,039	3,358	-5,777	7,856	0,759
dper4	13,897	3,214	7,371	20,422	<0,001
n_carga_100_150**	0,002	0,002	-0,002	0,006	0,381
R ² ***	0,4488				
R ² ajustado	0,3858				

Tabla 4.85. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $rsp_{140} \sim \text{filtro} + n_{\text{carga}_{100_150}}$. Se demuestra que la ratio de fuga de partículas durante la retirada con respecto a la fuga con el DPER desplegado es diferente en el DPER4. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,529	0,615	0,825
dper3 - dper1	-0,154	0,648	0,995
dper4 - dper1	4,601	0,620	<0,001
dper3 - dper2	0,374	0,611	0,927
dper4 - dper2	5,131	0,601	<0,001
dper4 - dper3	4,756	0,608	<0,001

Tabla 4.86. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable rsp_{140} . Se demuestra que la ratio de pérdida de partículas detectadas en la celda 140 es superior para el modelo DPER4 mientras que el resto de los modelos comparados no presentan diferencias. ES= error estándar, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

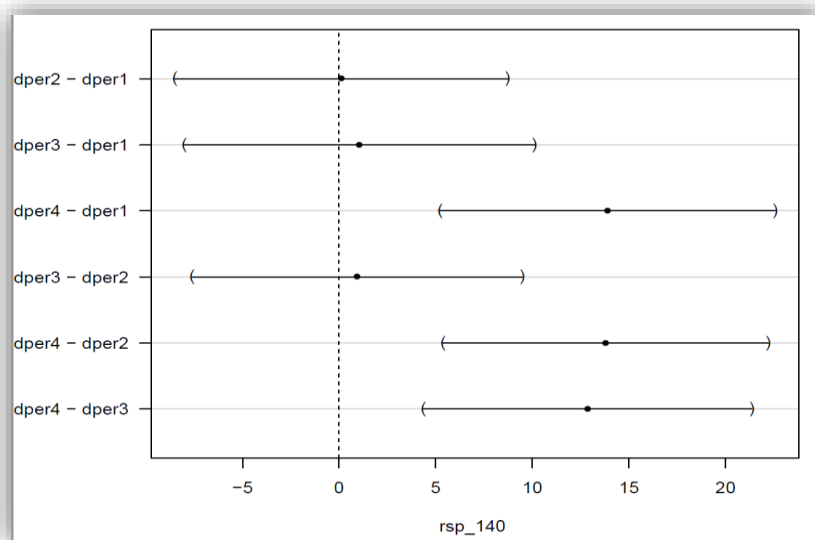


Figura 4.44. Gráfica de residuos de la prueba de contraste de Tukey. La abscisa representa la diferencia estimada entre medias de la ratio partículas perdidas al retirar el dispositivo en el canal 140. Se representan las diferencias en la variable rsp_{140} para el DPER4. DPER= dispositivo de protección embólica de red.

Para las mediciones en el canal 100_150 la ratio de fuga de partículas (*rsp*) dio un resultado similar al canal 140 (tabla 4.84), con un aumento para el DPER4 de forma significativa en la RLM (tabla 4.87) y en la prueba de contraste Tukey en los pares comparados (tabla 4.88, figura 4.45).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95		Valor P
Intercepto (dper1)*	-1,158	3,296	-7,849	5,533	0,727
dper2	-0,31	1,256	-2,86	2,24	0,806
dper3	0,275	1,322	-2,409	2,958	0,837
dper4	8,188	1,265	5,619	10,757	<0,001
n_carga_100_150**	0,001	0,001	-0,001	0,002	0,548
R ^{2***}	0,65				
R ² ajustado	0,61				

Tabla 4.87. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $rsp_{100_150} \sim filtro + n_carga_{100_150}$. Se demuestra que el DPER4 tiene una ratio significativamente mayor con respecto al resto de modelos. ES= error estándar, IC = intervalo de confianza, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	p
dper2 - dper1	-0,310	1,256	0,994
dper3 - dper1	0,274	1,321	0,996
dper4 - dper1	8,188	1,265	<0,001
dper3 - dper2	0,585	1,246	0,965
dper4 - dper2	8,498	1,227	<0,001
dper4 - dper3	7,913	1,240	<0,001

Tabla 4.88. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable *rsp*_{100_150}. Se observa que la ratio de pérdida de partículas detectadas en el canal 100_150 durante la retirada es superior para el modelo DPER4 comparada con el resto. No se detectaron diferencias entre los otros modelos. ES= error estándar, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

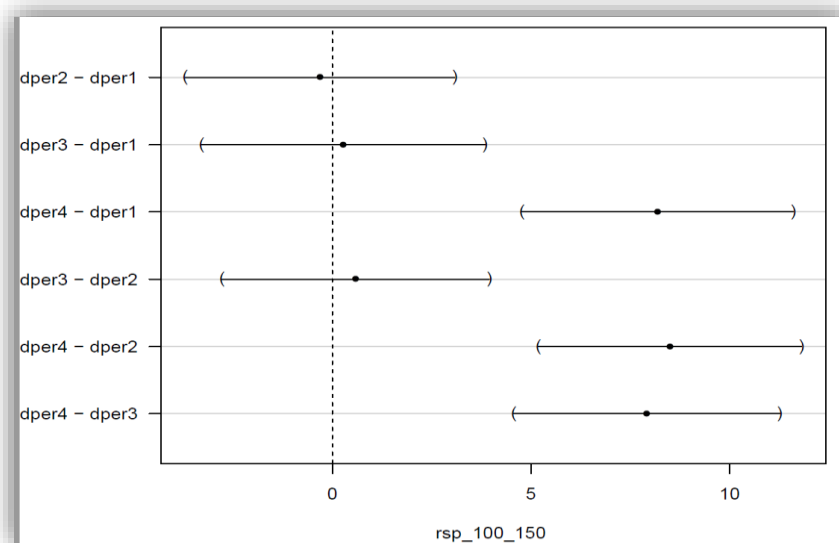


Figura 4.45. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable *rsp_100_150*. La abscisa representa la diferencia estimada entre medias de la ratio de partículas perdidas durante la retirada del dper en el canal 100_150. Se representan las diferencias detectadas del DPER4 con respecto al resto de modelos. DPER= dispositivo de protección embólica de red.

El DPER4 tuvo una mayor *rsp_100_150* (durante su retirada se liberaron $8,76 \pm 5,42$ partículas por cada partícula retenida) con diferencias significativas respecto a los otros DPER (tabla 4.88). El resto de modelos tuvieron una *rsp* <1 sin diferencias significativas, por tanto, pierden menos partículas durante la retirada que durante el despliegue. **El patrón de ratio de fuga de partículas, aunque solo significativo para DPER4, fue el siguiente (ordenado de mayor a menor):**



Tal como se ha mencionado previamente, a pesar del mayor número de detecciones en el canal 100_150, la asociación entre sus valores demostró una fuerte relación ($r=0,89$) con claras diferencias para el DPER4 (figura 4.46).

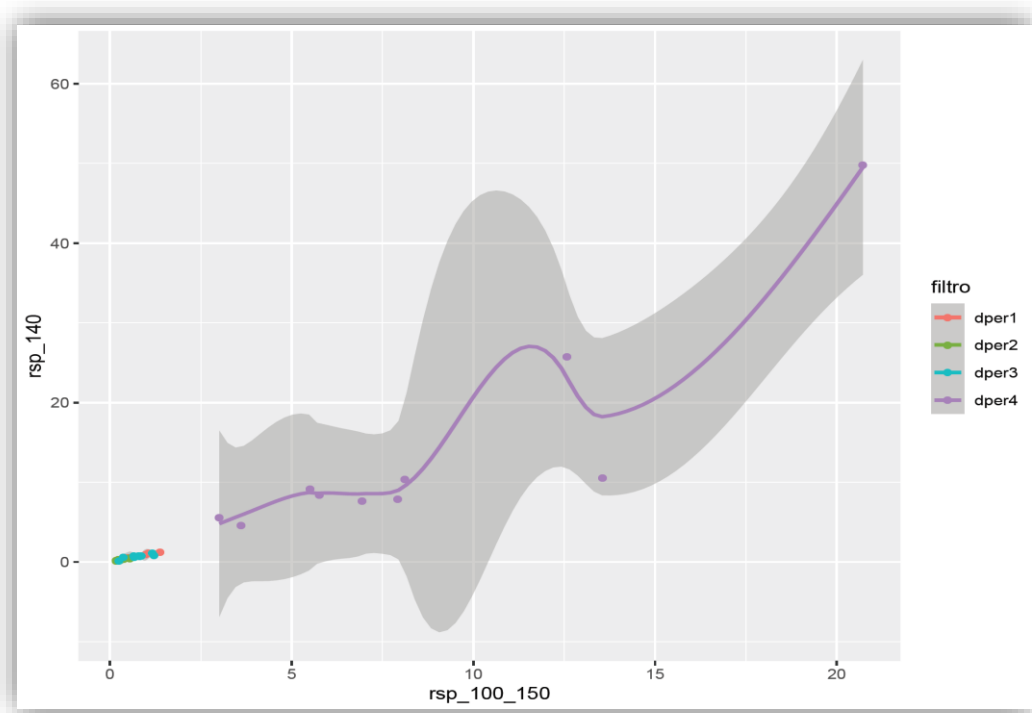


Figura 4.46, Diagrama de dispersión entre las variables rsp_{140} y rsp_{100_150} . La abscisa representa el valor rsp_{100_150} , la ordenada el valor rsp_{140} , los puntos representan el promedio y la sombra gris el intervalo de confianza al 95%. Se observa que los modelos DPER1, DPER2 y DPER3 comparten una ratio similar de pérdida de partículas (puntos superpuestos) mientras que el DPER4 tiene una ratio claramente superior con una fuerte correlación. rsp =ratio de suelta de partículas durante la retirada del DPER. (El menor número de puntos observado en algunas series se debe a la coincidencia del resultado en alguno de los experimentos [$n=10$ para cada DPER]).

Por otro lado, se investigó la correlación entre el número de partículas retenidas por el DPER en T1 (npr), la ratio de partículas fugadas (rsp) y el número de partículas perdidas (npf) durante la retirada del dispositivo. El DPER1 tuvo una débil correlación positiva, en el caso del DPER2 la correlación negativa débil y para el DPER3 la correlación fue positiva para npf y ausente para la rsp . Por otro lado, el DPER4 tuvo una correlación positiva moderada para npf y débil para rsp (tabla 4.89).

	DPEr1 (DE) n=10	DPEr2 (DE) n=10	DPEr3 (DE) n=10	DPEr4 (DE) n=10	Total (DE) n=40
npr1	1.214 (226,37)	573,90 (105,15)	1.302,60 (226,23)	1.706,30 (319,34)	1.199,35 (467,97)
rsp	0,78 (0,27)	0,29 (0,11)	0,72 (0,24)	13,98 (13,89)	3,94 (8,89)
R npr1/rsp (R ²)	0,443 (0,196)	-0,267 (0,071)	0,038 (0,001)	0,324 (0,105)	0,512 (0,262)
npf	538,10 (176,95)	318,20 (76,90)	275,20 (162,11)	362,10 (157,66)	373,40 (175,46)
R npr1/npf (R ²)	0,395 (0,156)	-0,258 (0,066)	0,377 (0,142)	0,605 (0,366)	0,229 (0,052)

Tabla 4.89. Correlación entre el número de partículas capturadas en T1 y las partículas perdidas durante la retirada del dispositivo (rsp y npf). npr1= partículas retenidas por el DPEr en T1 canal 140, npf=partículas perdidas durante la retirada del DPEr canal 140, rsp= ratio de partículas perdidas durante la retirada comparada con las perdidas durante el despliegue, DE= desviación estándar, R= coeficiente de correlación de Pearson, R²= coeficiente de determinación.

Para conocer la proporción de partículas que escaparon durante la retirada del DPEr, con respecto a las retenidas por el DPEr desplegado, utilizamos la fracción de partículas fugadas en T2 con respecto a las retenidas en T1 (variable *frac_npf_140*). Los valores se encuentran recogidos en la tabla 4.84.

La variable *frac_npf_140* es la que mejor define la capacidad de su catéter de recuperación para evitar la pérdida de partículas durante su retirada. **Los dispositivos con mayor fracción de fuga fueron el DPEr1 y DPEr2** ($0,45 \pm 0,08$ y $0,58 \pm 0,11$ respectivamente). Al realizar la RLM se observaron diferencias significativas entre los distintos dispositivos (tabla 4.90).

En la prueba de contraste de Tukey (tabla 4.91, figura 4.47) se observó que DPEr1 y DPEr2 tuvieron una fracción de partículas perdidas superior comparada con DPEr3 y DPEr4. Se encontraron diferencias entre las comparaciones DPEr1 vs DPEr3, DPEr1 vs DPEr4, DPEr2 vs DPEr3 y DPEr2 vs DPEr4. No se demostraron diferencias entre los modelos DPEr1 vs DPEr2 y DPEr3 vs DPEr4.

Variables	Coefficiente	ES	IC 95	Valor P	
Intercepto (dper1)*	0,48	0,164	0,147	0,813	0,006
dper2	0,128	0,063	0,001	0,255	0,048
dper3	-0,242	0,066	-0,375	-0,108	0,001
dper4	-0,239	0,063	-0,367	-0,111	0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,832
R ² ***	0,6043				
R ² ajustado	0,5591				

Tabla 4.90. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $\text{frac_npf_140} \sim \text{filtro} + \text{n_carga_100_150}$. Se observa que la ratio de partículas que fugan durante su retirada con respecto a las retenidas en T1 es significativamente distinta. ES= error estándar, IC = intervalo de confianza, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	0,127	0,062	0,190
dper3 - dper1	-0,241	0,065	0,004
dper4 - dper1	-0,239	0,063	0,003
dper3 - dper2	-0,369	0,062	<0,001
dper4 - dper2	-0,367	0,061	<0,001
dper4 - dper3	0,002	0,061	0,999

Tabla 4.91. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable frac_npf_140 . No se observan diferencias entre los modelos DPER2 - DPER1 y DPER4 - DPER3. DPER= dispositivo de protección embólica de red.

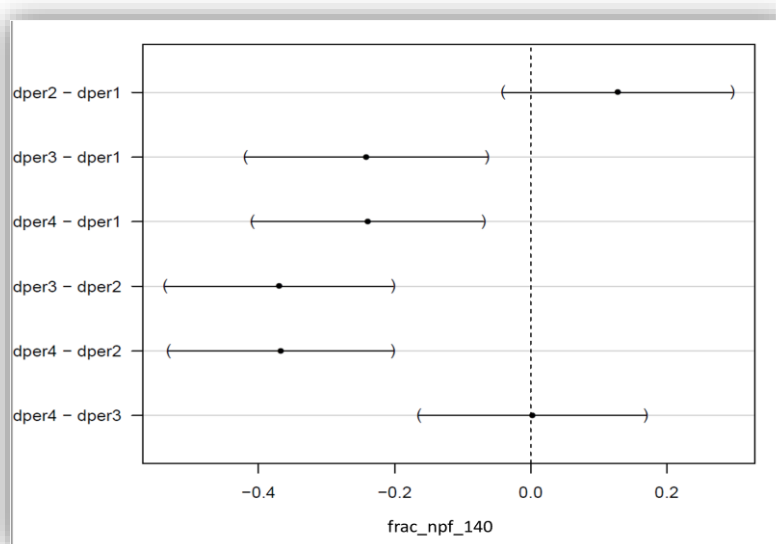


Figura 4.47. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable frac_npf_140 . La abscisa representa la diferencia estimada entre medias de la fracción de partículas perdidas en el canal 140. Se grafican las diferencias entre los modelos comparados. DPER= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón de mayor a menor fracción de pérdida de partículas fue el siguiente:



Además, se investigó la relación entre el número de partículas capturadas en T1 (*npr1*) y la fracción de ellas perdidas durante la retirada del DPEr en T2 (*frac_npf*). El DPEr1 tuvo una débil correlación negativa, en el caso del DPEr2 se encontró una fuerte correlación negativa, con el DPEr3 prácticamente no existió correlación y con el DPEr4 se observó una débil correlación positiva (tabla 4.92). La explicación para las correlaciones negativas se analiza en la discusión.

	DPEr1 (DE) n=10	DPEr2 (DE) n=10	DPEr3 (DE) n=10	DPEr4 (DE) n=10	Total (DE) n=40
frac_npf_140	0,446 (0,134)	0,577 (0,183)	0,210 (0,113)	0,210 (0,067)	0,361 (0,206)
npr1_140	1214,60 (226,37)	573,90 (105,15)	1302,60 (226,23)	1706,30 (319,34)	1199 (467,97)
Pearson	-0,145	-0,675	0,088	0,174	-0,633

Tabla 4.92, Correlación entre partículas capturadas en T1 por el DPE (*npr1*) y perdidas durante la retirada (*frac_npf*). DE= desviación estándar.

A pesar de que el DPEr4 pierde más partículas durante la retirada que durante el despliegue, éstas representan una baja fracción de pérdida de $0,21 \pm 0,04$ de las retenidas durante el despliegue comparada con el DPEr1 y DPEr2. Por otro lado, el DPEr2 es el que perdió más partículas con el dispositivo desplegado con una fracción de $0,58 \pm 0,11$ (tabla 4.93).

	Rsp_140	frac_npf_140
DPEr1(DE) n=10	0,78(0,27)	0,45 (0,13)
DPEr2(DE) n=10	0,29 (0,11)	0,58 (0,18)
DPEr3(DE) n=10	0,72(0,24)	0,21(0,11))
DPEr4(DE) n=10	13,98 (13,89)	0,21 (0,07)
Promedio (DE) n=40	3,94 (6,70)	0,36 (0,20)
Mediana (Q1-Q3) n=40	0,75 (0,61-4,08)	0,33 (0,21-0,48)

Tabla 4.93. Tabla comparativa entre la ratio de pérdida de partículas (rsp_140) y la fracción de partículas fugadas (frac_npf_140). DE= desviación estándar, Q1= primer cuartil, Q3= tercer cuartil, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

4.5.3. Eficacia total del DPEr (E3)

Al conocer el número de partículas inyectadas y el número total de partículas perdidas al final del experimento se pudo calcular la eficacia total, utilizando para ello las fórmulas comentadas en materiales y métodos. **El dispositivo que recuperó el mayor número de partículas con un menor número de pérdidas fue el DPEr4, tanto en el canal 140 (1.344,2 ± 159,11) como en el 100_150 (2.625,4 ± 298,5)** (tabla 4.94).

La RLM para el número de partículas retenidas por el dispositivo al final del experimento encontró diferencias estadísticamente significativas (tabla 4.95).

Variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
t1t2_140 (NP que fugan del DPEr detectadas en el canal 140)	1.230,9 (2.21,27)	1.475,9 (166,58)	640,1 (307,37)	399 (157,02)	936,48 (488,49)
	1.195,5 (1.065,5- 1.393,5)	1.460 (1.386- 1.591,5)	702,5 (370- 903)	334 (292,75- 459,5)	1.005,5 (436- 1385,25)
t1t2_100_150 (NP que fugan del DPEr detectadas en el canal 100_150)	2.340,6 (416,88)	2.864,7 (350,36)	1.263,6 (581,99)	754 (265,79)	1.805,72 (939,56)
	2.304,5 (1.965,75- 2.657,25)	2.921 (2.696,75- 3.115,25)	1.352,5 (726,25- 1.771)	657 (551,75- 964,25)	1.897 (802- 2.684,25)
npr2_140 (NP retenidas detectadas en el canal 140 al final del experimento)	676,5 (225,49)	255,7 (153,25)	1.027,4 (223,22)	1.344,2 (256,71)	825,95 (460,7)
	658 (541,25- 781)	228,5 (198,5- 312,75)	1.012,5 (861- 1.229,75)	1.345,5 (1.190- 1.435)	827,5 (422,75- 1.213,25)
npr2_100_150 (NP retenidas detectadas en el canal 100-150 final del experimento)	1.392,1 (3.86,87)	551,9 (222,38)	1.895,8 (400,15)	2.625,4 (481,62)	1.616,3 (849,09)
	1.353,5 (1.139,25- 1.566,25)	629,5 (486,75- 712,5)	1.785,5 (1.712,25- 2.098,5)	2.646 (2.237- 2.955)	1.613,5 (876,25- 2.218,75)

Tabla 4.94. Descriptivos de la detección de partículas en las 2 fases del estudio. Mediciones indirectas mediante fórmula. T1= inyección de partículas con el DPEr desplegado, T2= retirada del DPEr, control= detección de partículas tras irrigación con SSF ultrafiltrado que se añadieron a los valores totales, NP= número de partículas perdidas, mic= conteo de partículas al microscopio, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

Variables	Coeficiente	ES	IC 95	Valor P	
Intercepto (dper1)*	-276,487	206,592	-695,89	142,916	0,189
dper2	-339,95	78,734	-499,781	-180,123	<0,001
dper3	498,427	82,852	330,228	666,626	<0,001
dper4	760,757	79,318	599,733	921,781	<0,001
n_carga_100_150**	0,255	0,053	0,147	0,364	<0,001
R ² ***	0,87				
R ² ajustado	0,86				

Tabla 4.95. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $npr2_{140} \sim \text{filtro} + n_carga_{100_150}$. Se demuestra que el número de partículas retenidas en el DPER al final de su retirada (T2) es diferente para todos los modelos. ES= error estándar, IC = intervalo de confianza, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

De igual forma, la prueba de contraste de Tukey demostró diferencias en todas las comparaciones (tabla 4.96, figura 4.48).

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-339,950	78,730	<0,001
dper3 - dper1	498,426	82,852	<0,001
dper4 - dper1	760,756	79,317	<0,001
dper3 - dper2	838,376	78,147	<0,001
dper4 - dper2	1.100,706	76,935	<0,001
dper4 - dper3	262,329	77,732	0,009

Tabla 4.96. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable $npr2_{140}$. Se demuestra que las partículas retenidas tras la retirada del DPER es distinta para todos los modelos en el canal 100_150. ES = error estándar, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

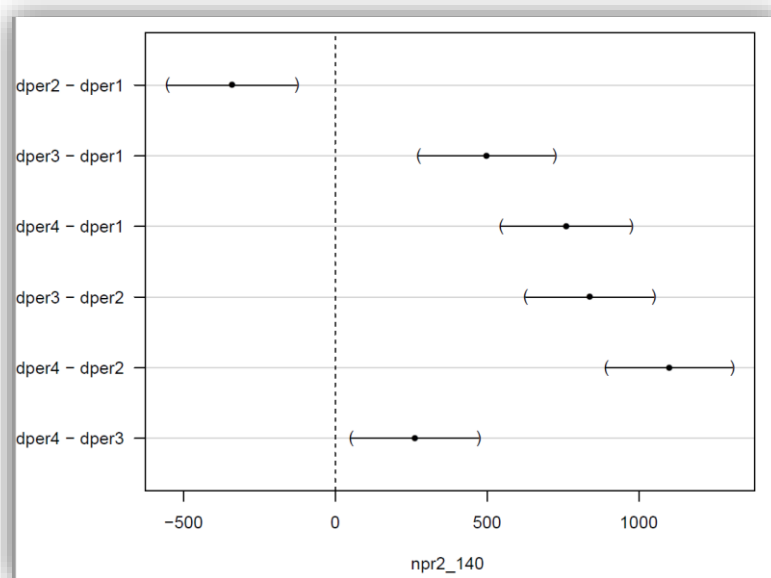


Figura 4.48. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable $npr2_{140}$. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias del número de partículas retenidas al final del experimento. Se observan las diferencias entre todos los modelos comparados, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

Los resultados para la medición en el canal 100_150 fueron iguales en la RLM (tabla 4.97) y prueba de contraste Tukey (tabla 4.98, figura 4.49).

Variables	Coficiente	ES	IC 95		Valor P
Intercepto (dper1)*	-305,384	361,97	-1.040,222	429,453	0,405
dper2	-696,188	137,943	-976,228	-416,148	<0,001
dper3	766,478	145,166	471,777	1.061,18	<0,001
dper4	1.399,055	138,973	1.116,925	1.681,18 4	<0,001
$n_carga_100_150^{**}$	0,455	0,094	0,265	0,645	<0,001
R^{2***}	0,887				
R^2 ajustado	0,8741				

Tabla 4.97. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $npr2_{100_150} \sim filtro + n_carga_{100_150}$. Se demuestra que las partículas retenidas por el DPEr al final del experimento son distintas en todos los modelos. ES= error estándar, IC = intervalo de confianza, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPEr1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-696,188	137,943	<0,001
dper3 - dper1	766,478	145,165	<0,001
dper4 - dper1	1.399,054	138,972	<0,001
dper3 - dper2	1.462,666	136,921	<0,001
dper4 - dper2	2.095,242	134,798	<0,001
dper4 - dper3	632,576	136,194	<0,001

Tabla 4.98. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable *npr2_100_150*. Se demuestra que el número de partículas retenidas en el DPER tras la retirada es distinto para todos los modelos. ES= error estándar, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

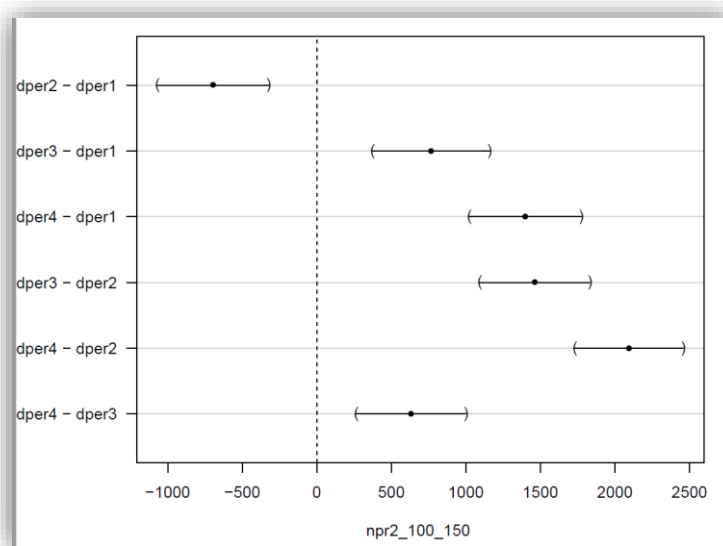


Figura 4.49. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey para la variable *npr2_100_150*. Se representan las diferencias entre medias del número de partículas retenidas al final del experimento en el canal 100_150. DPER= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón de recuperación de partículas, de mayor a menor, fue el siguiente:



De forma global, se observó una fuerte correlación entre el número de partículas captadas durante el despliegue y las recuperadas por el DPER al final del experimento ($r=0,93$; $r^2= 0,34$). Por dispositivos, el DPER1 y DPER3 tuvieron una mayor correlación, el

DPEr2 tuvo una correlación moderada, con el menor número de partículas captadas en las 2 fases. El DPEr4 mostró una correlación fuerte con el mayor número de partículas captadas en T1 y al final del experimento con respecto al resto de modelos (tabla 4.99).

	DPEr1	DPEr2	DPEr3	DPEr4	Total
npr1_100_150 (DS)	2399,70 (425,41)	1184,90 (144,23)	2454,20 (423,38)	3285 (620,19)	2330,95 (867,47)
npr2_100_150 (DS)	1392,10 (386,87)	551,90 (210,97)	1895,80 (400,15)	2625,40 (481,62)	1616,30 (849,09)
Pearson	0,633	0,430	0,677	0,919	0,926

Tabla 4.99. Coeficiente de correlación de Pearson entre la recuperación de partículas en T1 (npr1) y al final del experimento (npr2) en el canal 100_150. T1= ase de inyección con DPEr desplegado. DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

La asociación de los valores de las partículas retenidas en las fases E1 y E3 que se representan en la gráfica de la figura 4.50 demostró una elevada correlación para el DPEr4, con una clara menor retención del DPEr2 en las 2 fases, sin diferencias significativas entre DPEr1, DPEr3 y DPEr4.

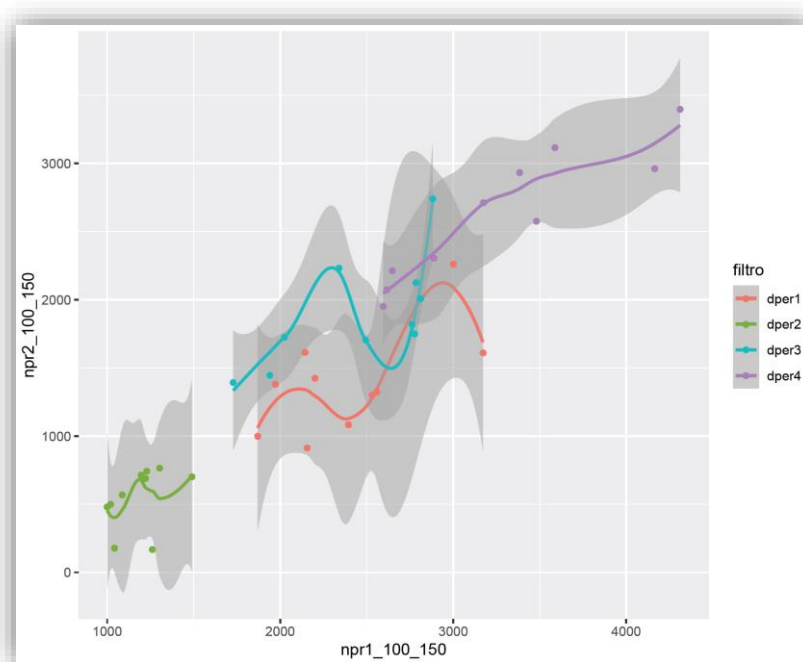


Figura 4.50. Diagrama de dispersión entre las partículas retenidas por el DPEr desplegado (npr1_100_150) y al final del experimento (npr2_100_150). La abscisa representa las partículas retenidas por el DPEr desplegado, la ordenada representa las retenidas al final del experimento, los puntos representan los promedios y la sombra gris el intervalo de confianza al 95%. Se observa una clara diferencia entre los valores del DPEr2 con respecto al resto de modelos. DPEr= dispositivo de protección embólica de red. (El menor número de puntos observado en algunas series se debe a la coincidencia del resultado en alguno de los experimentos [n=10 para cada DPEr]).

Al final del experimento se calculó la eficacia total, a partir del número de partículas retenidas y las pérdidas durante el despliegue y retirada del dispositivo, mediante las fórmulas detalladas en materiales y métodos (figura 4.51).

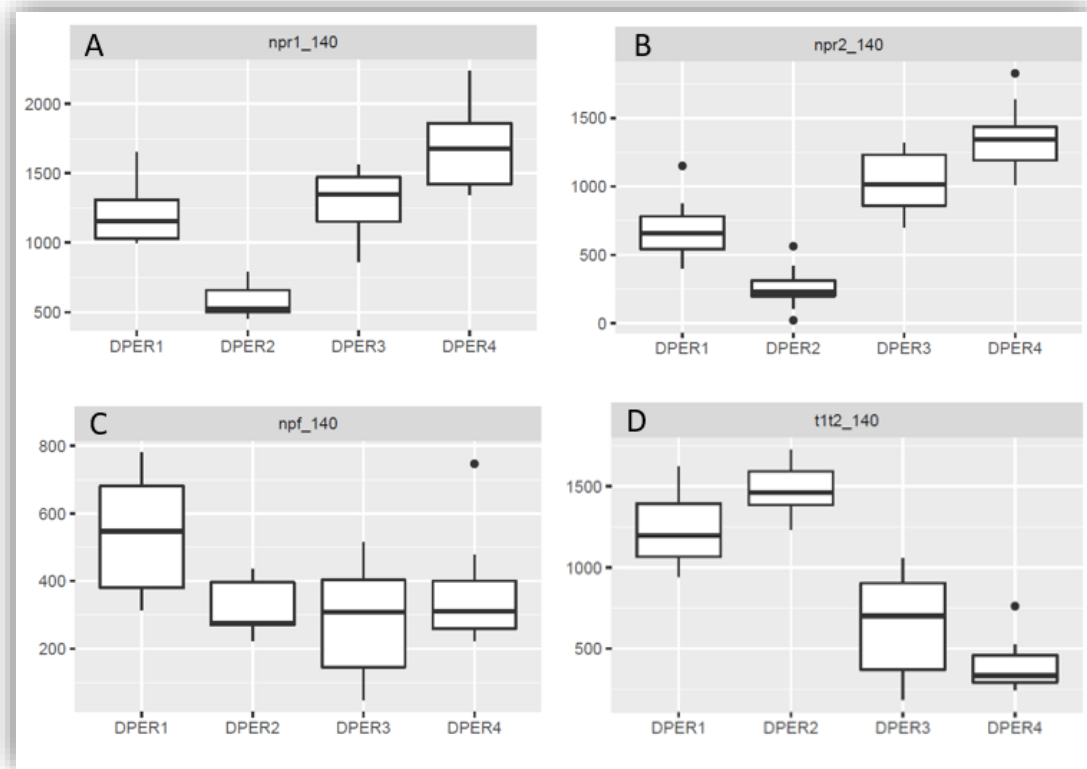


Figura 4.51. Gráfica de cajas. A: número de partículas por el DPER retenidas durante la fase de captura (npr_140), B: número de partículas retenidas por el DPER al final del experimento (npr2_140), C= número de partículas fugadas durante la retirada del DPER (npf_140), D= total de partículas perdidas por el DPER al final del experimento (t1t2_140).

De forma general, la eficacia total fue del $47,37\% \pm 0,08\%$ en el canal 140, que fue el valor de referencia. En los canales 100_150 y TTD el resultado fue similar con $48,09\% \pm 0,08\%$ y $45,6\% \pm 0,08\%$ respectivamente. El DPER con mayor eficacia fue el DPER4 seguido del DPER3, DPER1 y la menor eficacia fue para el DPER2. Los valores se encuentran en la tabla 4.100.

Variable	DPEr1 Promedio (DE)	DPEr2 Promedio (DE)	DPEr3 Promedio (DE)	DPEr4 Promedio (DE)	Total Promedio (DE)
	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=10	Mediana (Q1-Q3) n=40
et_140% (eficacia total para el canal 140)	35,27 (9,65)	14,17 (6,41)	62,75 (13,82)	77,28 (6,71)	47,37 (26,39)
	35,63 (27,37- 40,11)	13,97 (12,25- 18,29)	62,84 (50,67- 70,65)	80,40 (72,34- 82,16)	47,35 (23,25- 71,88)
et_100_150% (eficacia total para el canal 100_150)	37,20 (8,12)	16,07 (5,84)	61,22 (13,31)	77,86 (5,65)	48,09 (25,24)
	35,91 (31,17- 42,25)	17,64 (15,69- 18,54)	56,54 (50,60- 68,86)	77,52 (73,07- 83,13)	48,68 (24,54- 70,75)
ett% (eficacia total para TTD)	35,40 (6,15)	15,45 (5,98)	56,65 (13,82)	74,91 (7,82)	45,60 (24,53)
	35,60 (32,06- 40,25)	17,54 (15,91-18,72)	52,95 (45,88- 66,60)	75,19 (70,65- 80,68)	41,50 (24,90- 69,72)

Tabla 4.100. Eficacia total de los DPEr al final del experimento. DPEr= dispositivo de protección embólica de red. TTD= todos los tamaños detectados.

En la RLM se observó que la eficacia total era distinta para cada dispositivo (tabla 4.101). La prueba de contraste Tukey demostró diferencias significativas al comparar todos los modelos (tabla 4.102, figura 4.52).

Variables	Coficiente	ES	IC 95	Valor P
Intercepto (dper1)*	0,43	0,118	0,191	0,669
dper2	-0,218	0,045	-0,31	<0,001
dper3	0,264	0,047	0,168	<0,001
dper4	0,413	0,045	0,321	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0,505
R ² ***	0,8768			
R ² ajustado	0,8628			

Tabla 4.101. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $et_{140} \sim filtro + n_{carga_{100_150}}$. Se demuestra que la eficacia total es diferente para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPEr1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,218	0,044	<0,001
dper3 - dper1	0,264	0,047	<0,001
dper4 - dper1	0,412	0,045	<0,001
dper3 - dper2	0,482	0,044	<0,001
dper4 - dper2	0,631	0,043	<0,001
dper4 - dper3	0,148	0,044	0,010

Tabla 4.102. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable et_140. Se demuestra que la eficacia total es diferente para todos los modelos. ES= error estándar, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

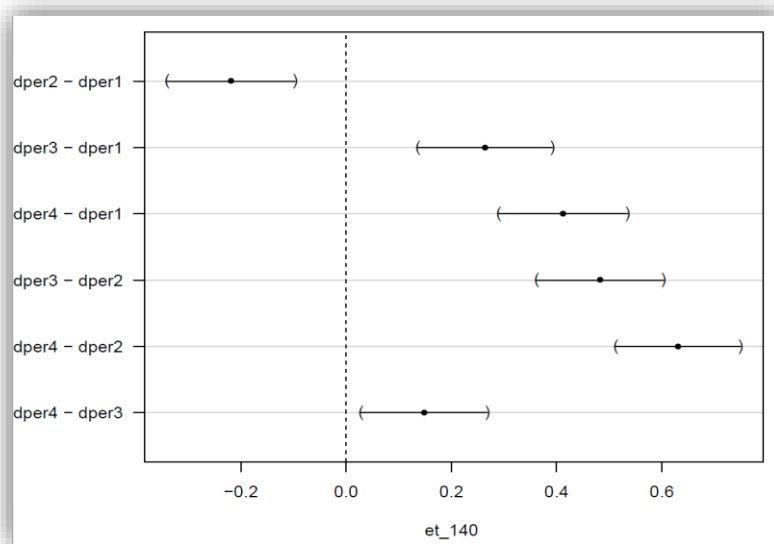


Figura 4.52. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey. Se representan las diferencias entre medias de la eficacia final para los modelos comparados por pares en el canal 140. DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

El análisis de eficacia total en el canal 100_150 reveló el mismo resultado que para el canal 140, con diferencias significativas en la RLM (tabla 4.103) y la prueba de contraste de Tukey (tabla 4.104, figura 4.53).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95 inferior	IC 95 superior	Valor P
Intercepto (dper1)*	0,509	0,106	0,293	0,725	<0,001
dper2	-0,225	0,041	-0,307	-0,142	<0,001
dper3	0,219	0,043	0,132	0,305	<0,001
dper4	0,393	0,041	0,31	0,476	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,191
R ² ***	0,8901				
R ² ajustado	0,8776				

Tabla 4.103. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $et_{100_150} \sim \text{filtro} + n_{carga_{100_150}}$. Se demuestra que la eficacia global del DPER para capturar partículas, considerando las fugas durante su retirada es distinta para todos los modelos. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,224	0,040	<0,001
dper3 - dper1	0,218	0,042	<0,001
dper4 - dper1	0,392	0,0408	<0,001
dper3 - dper2	0,443	0,040	<0,001
dper4 - dper2	0,617	0,039	<0,001
dper4 - dper3	0,173	0,040	<0,001

Tabla 4.104. Contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable et_{100_150} . Se demuestra que la eficacia total de capturar y recuperar partículas en la celda 100-150 es diferente para todos los dispositivos. ES= error estándar, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

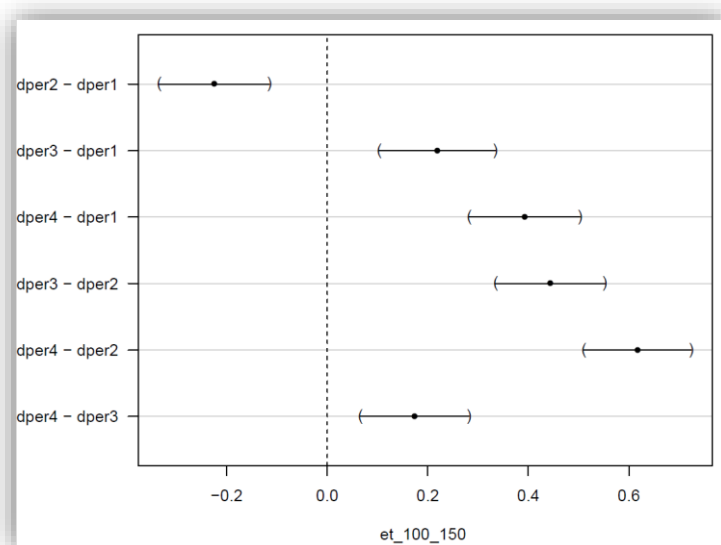


Figura 4.53. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey et_{100_150} . Se demuestran las diferencias entre las medias detectadas en las comparaciones de eficacia total por pares en el canal 100_150. dper= dispositivo de protección embólica de red.

El patrón de eficacia total ordenado de mayor a menor fue el siguiente:



La eficacia disminuyó significativamente con la retirada del DPEr en todos los dispositivos, de forma global un $20,92\% \pm 0,02\%$ (tabla 4.105, figura 4.54).

	ec_140	ec_100_150	et_140	et_100_150	dif_efic_140	Valor p
DPEr1 %	63,39	64,08	35,27	37,20	28,12	<0,001
(DE) n=10	(5,18)	(4,75)	(9,65)	(8,12)	(8,19)	
DPEr2%	33,24	35,01	14,17	16,07	19,07	<0,001
(DE) n=10	(4,439)	(5,52)	6,41	(5,84)	(6,35)	
DPEr3%	78,67	78,22	62,75	61,2	15,92	<0,001
(DE) n=10	(6,50)	(5,93)	(13,82)	(13,31)	(7,90)	
DPEr4%	97,84	97,17	77,28	77,86	20,56	<0,001
(DE) n=10	(1,31)	(1,58)	(6,71)	5,65)	(6,63)	
Promedio%	68,29	68,62	47,37	48,09	20,92	<0,001
(DE) n=40	(27,29)	(26,19)	(28,16)	(27,09)	(6,40)	

Tabla 4.105. Tabla comparativa de eficacia con el dispositivo antes y después de su retirada. Se observa que la eficacia disminuye de forma significativa ($p<0,001$) con la retirada del dispositivo. ec_140= eficacia de captura canal 140, ec_100_150=eficacia de captura canal 100_150, et_140= eficacia final 140, et_100_150= eficacia final canal 100_150, dif_efic_140= diferencia de eficacia tras la retirada canal 140, DE= desviación estándar, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

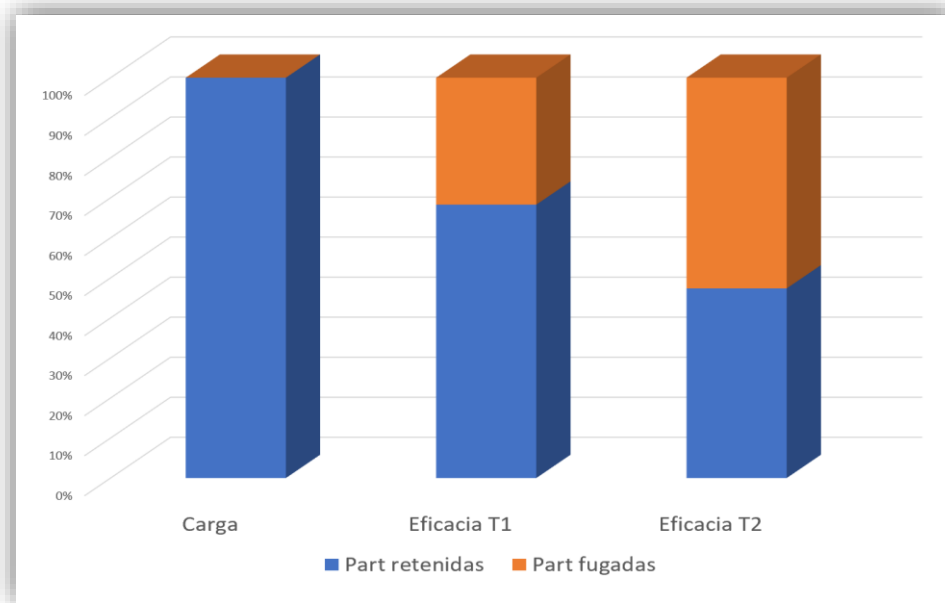


Figura 4.54. Eficacia global durante el despliegue y retirada de los DPPer. T1= DPPer desplegado, T2= retirada del DPPer, Part= partículas, DPPer= dispositivo de protección embólica de red.

Si bien la eficacia disminuyó con la maniobra de retirada del DPPer, el patrón de eficacia se mantuvo igual para cada DPPer en las dos fases del experimento, tanto para las mediciones en el canal 140 como en el 100_150 (figura 4.55).

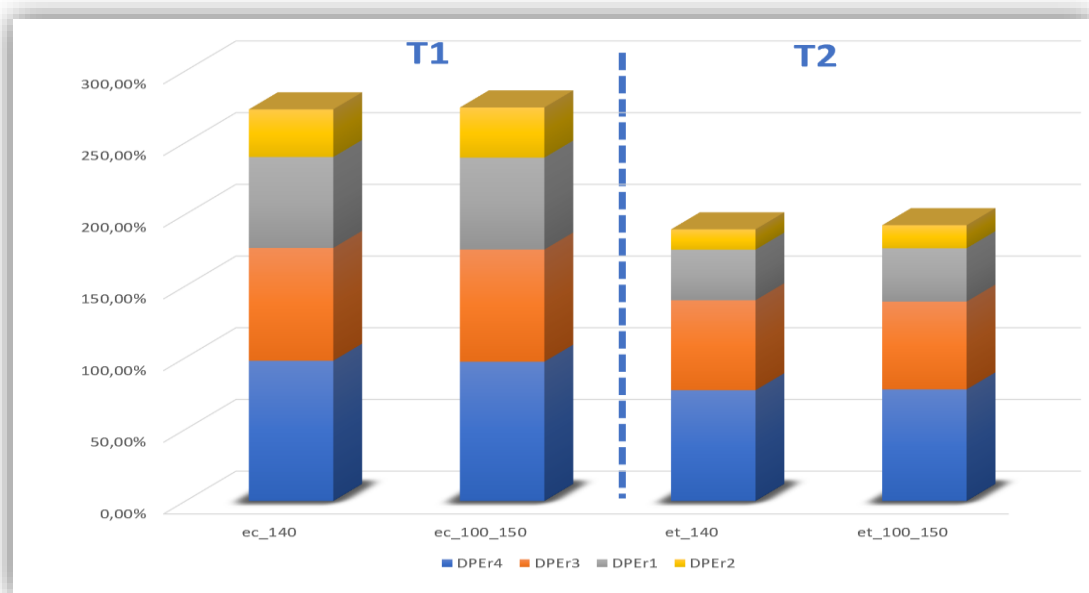


Figura 4.55. Eficacia de captación y total por dispositivo. La ordenada representa el porcentaje acumulado de eficacia. Se observa que se mantiene el mismo orden en la proporción de eficacia para cada DPPer antes y después de la maniobra de retirada. T1= dispositivo desplegado, T2= retirada del dispositivo, ec= eficacia de captura, et= eficacia total. DPPer= dispositivo de protección embólica de red.

En la figura 4.56 se presentan los resultados de eficacia de captura, eficacia final y ratio de suelta de partículas. Se observa la disminución de la eficacia para todos los dispositivos, a pesar de la elevada ratio de pérdida de partículas para el DPER4, lo cual no influyó en su mayor eficacia final respecto al resto de modelos. Los resultados fueron similares y proporcionales en los canales 140 y 100_150.

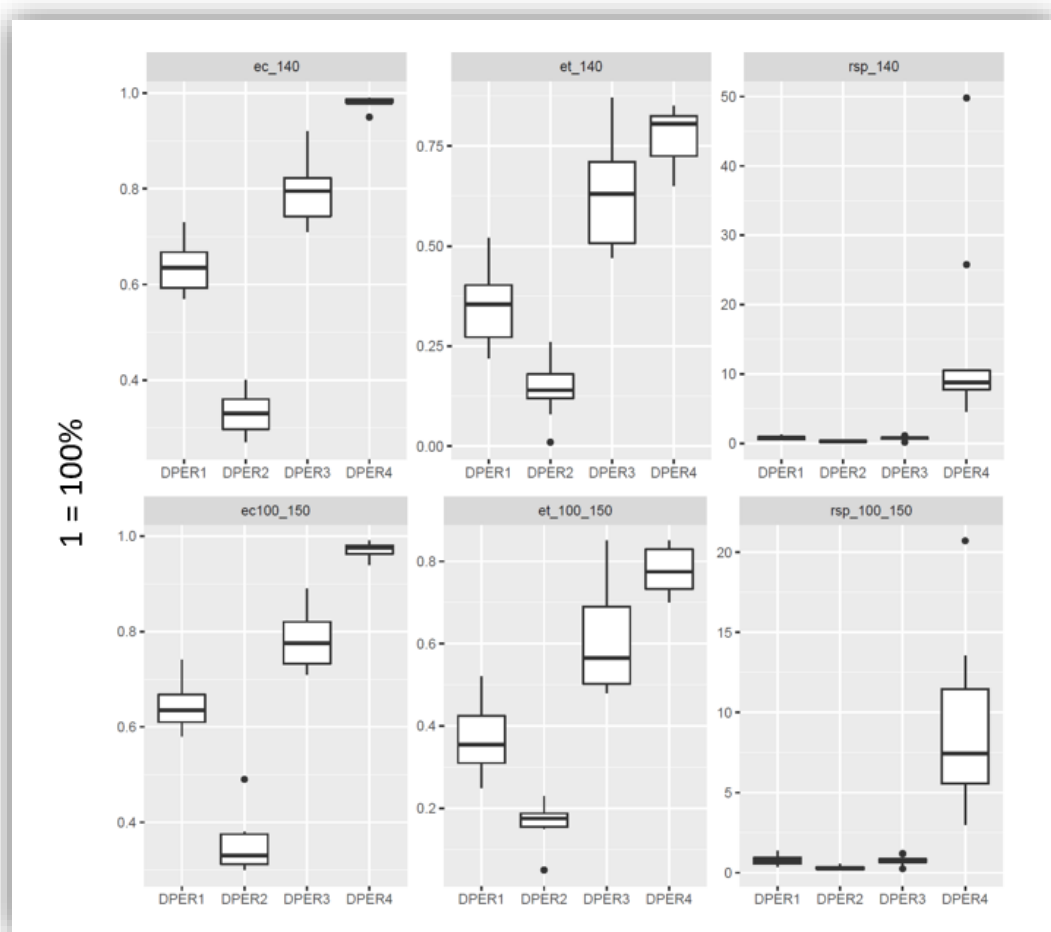


Figura 4.56. Gráfica de cajas para la eficacia de captura, eficacia total y ratio de pérdida de partículas (variables ec_140, ec100_150, et_140, et_100_150, rsp_140 y rsp_100_150 respectivamente) medidos en los canales canal 140 y 100_150. Se observa la diferencia de pérdida de partículas para el DPER4 y la disminución de la eficacia, sin embargo, el orden se mantiene igual.

La correlación entre la eficacia de captura y eficacia final fue elevada sobre todo para el DPEr3 ($r = 0,95$; $r^2 = 0,90$). Las correlaciones se presentan en la tabla 4.106.

	DPEr1	DPEr2	DPEr3	DPEr4	Total
ec_140% (DE)	63,39 (5,18)	33,24 (4,43)	78,67 (6,50)	97,84 (1,31)	68,29 (24,37)
et_140% (DE)	35,27 (9,65)	14,17 (6,41)	62,75 (13,82)	77,28 (6,71)	47,37 (26,39)
R (R²)	0,529 (0,28)	0,35 (0,122)	0,951 (0,904)	0,160 (0,025)	0,948 (0,899)

Tabla 4.106. Correlación entre eficacia de captura (*ec_140*) y final (*et_140*). DPEr= dispositivo de protección embólica de red, DE= desviación estándar, R= correlación de Pearson.

El patrón de eficacia del sistema de recuperación por tanto sería el siguiente:



En la gráfica de dispersión (figura 4.57), se observa la diferencia de eficacia entre la fase de captura y la total. Al asociar los resultados de estas 2 fases, se observa que los valores para DPEr2 y DPEr4 son distintos, mientras que a pesar de la tendencia de superioridad del DPEr3 no llegan a establecerse diferencias significativas con respecto al DPEr1; se observa además una mejor curva correlativa para el DPEr3.

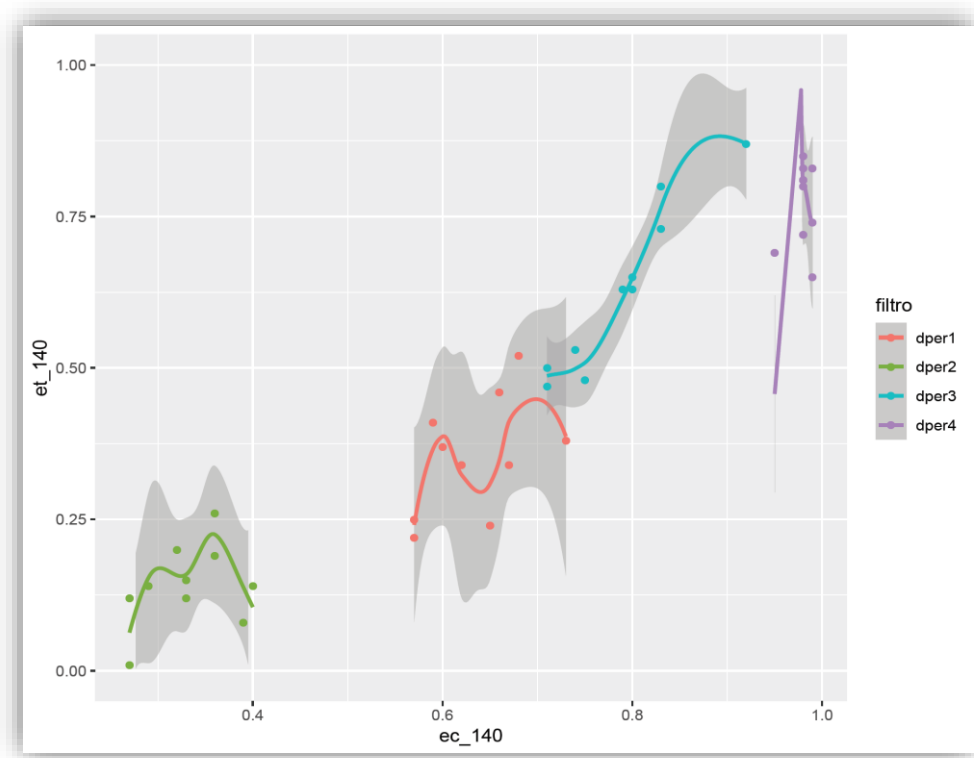


Figura 4.57. Diagrama de dispersión entre la eficacia de captura inicial y la final. La abscisa representa la eficacia de captura inicial y la ordenada la eficacia final, los puntos representan los promedios y la sombra el intervalo de confianza. Se observa una mayor correlación para el DPER3. ec_{140} =eficacia de captura con el DPER desplegado medida en el canal 140, et_{140} =eficacia de captura medida en el canal 140 al final del experimento. (El menor número de puntos observado en algunas series se debe a la coincidencia del resultado en alguno de los experimentos [$n=10$ para cada DPER]).

La diferencia entre la eficacia de captura antes y después de la retirada del dispositivo disminuyó de forma significativa para todos los modelos ($p < 0,001$; prueba t para datos pareados). En la RLM la diferencia de eficacia fue estadísticamente significativa, excepto para el DPER4 (tabla 4.107). En la prueba de contraste Tukey la mayor disminución de eficacia fue para el DPER1 ($28,12\% \pm 5,07$) y la menor para el DPER3 ($15,92 \pm 4,90\%$) siendo estas diferencias significativas ($p= 0,019$), (tabla 4.108, figura 4.58). Es decir que **todos los dispositivos disminuyeron su eficacia tras la retirada, sin diferencias entre ellos, excepto para la comparación DPER1 vs DPER3, en la que el DPER3 mostró una menor reducción.**

Variables	Coefficiente	ES	IC 95%	Valor p	
Intercepto (dper1)*	0,205	0,089	0,024	0,385	0,027
dper2	-0,084	0,034	-0,153	-0,015	0,018
dper3	-0,11	0,036	-0,183	-0,038	0,004
dper4	-0,068	0,034	-0,137	0,001	0,054
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,38
R ² ***	0,306				
R ² ajustado	0,227				

Tabla 4.107. Regresión lineal múltiple. Fórmula = $\text{dif_efic_140} \sim \text{modelo} + \text{n_carga_100_150}$. Se observa que la eficacia para cada modelo disminuye entre la primera y segunda etapa del experimento excepto para DPER4. ES= error estándar, IC= intervalo de confianza, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,084	0,034	0,081
dper3 - dper1	-0,110	0,036	0,019
dper4 - dper1	-0,068	0,034	0,210
dper3 - dper2	-0,026	0,034	0,864
dper4 - dper2	0,016	0,033	0,962
dper4 - dper3	0,042	0,033	0,595

Tabla 4.108. Prueba de contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable dif_efic_140 . Se demuestra que no hay diferencias excepto para la comparación entre DPER1 (mayor diferencia de eficacia) y DPER3 (menor diferencia de eficacia). ES= error estándar, DPER= dispositivo de protección embólica de red.

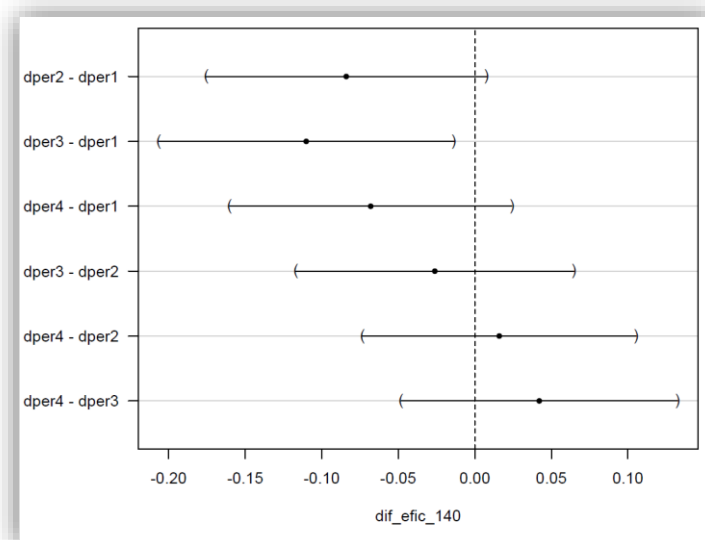


Figura 4.58. Gráfica de residuos para la prueba de contraste de Tukey. La abscisa representa la estimación de diferencia entre medias de la diferencia de eficacia medida en el canal 140. Se observan diferencias significativas entre los modelos DPER1 y DPER3.

Cuando se analizaron los valores obtenidos en el canal 100_150 no hubo diferencias de reducción de eficacia entre los modelos en la prueba de contraste Tukey (tabla 4.109, figura 4.59) aunque se cumplió el mismo patrón con una menor reducción para el DPER3.

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,070	0,033	0,167
dper3 - dper1	-0,083	0,035	0,104
dper4 - dper1	-0,065	0,033	0,225
dper3 - dper2	-0,012	0,033	0,983
dper4 - dper2	0,005	0,032	0,999
dper4 - dper3	0,017	0,033	0,953

Tabla 4.109. Prueba de contraste Tukey para la diferencia entre medias de valores de la variable dif_efic_100_150. Se demuestra que no hay diferencias entre las medias de los modelos comparados para los valores detectados de diferencias de eficacia en el canal 100_150. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

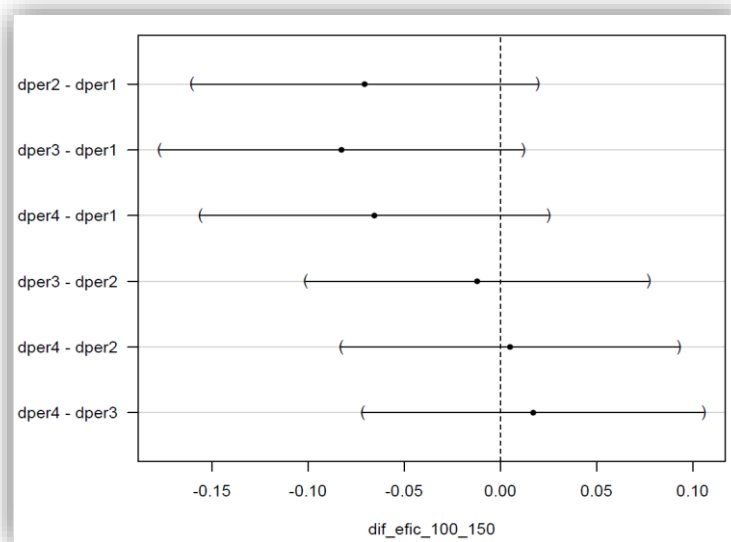


Figura 4.59. Gráfica de residuos para la prueba de Tukey. La abscisa representa la diferencia entre medias de los valores de la variable dif_efic_100_150. No se observan diferencias entre los valores comparados. dper= dispositivo de protección embólica de red.

En cuanto a **la razón β_{140} del DPEr al final del experimento ($\beta_{140-final}$)**, ésta disminuyó en **todos los casos de forma significativa** ($p = 0,001$) debido a la fuga de partículas durante la retirada, siendo esta diferencia superior para el DPEr4 ($4,73 \pm 0,78$). (figura 4.60).

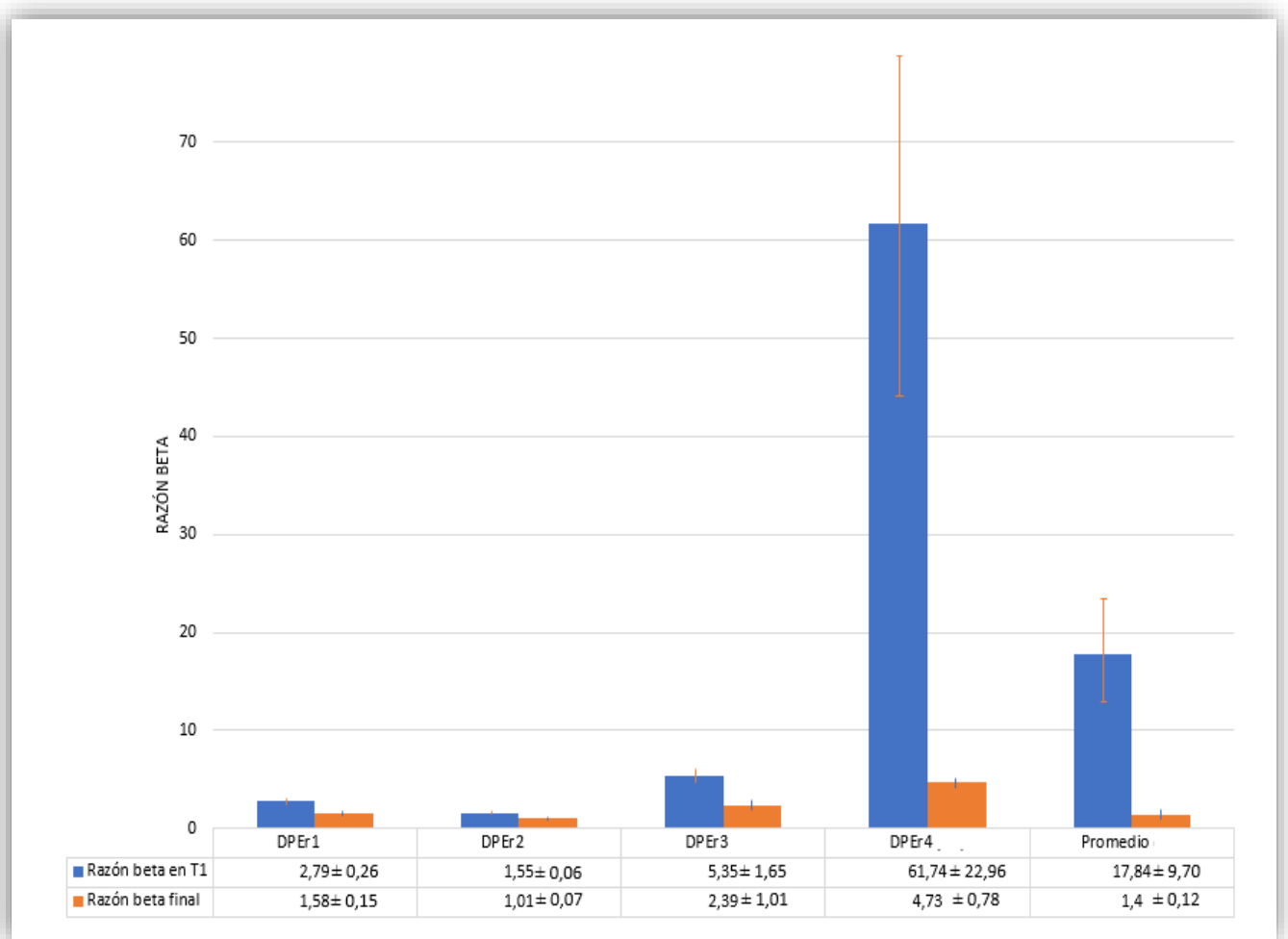


Figura 4.60. Gráfica comparativa entre la razón β_{140} de captura y de retirada del DPEr. Se observa la disminución de la razón β_{140} sobre todo para el DPEr4. DPEr= dispositivo de protección embólica de red, DE= desviación estándar.

La RLM demostró que existían diferencias entre los dispositivos (tabla 4.110). En la prueba de contraste de Tukey (tabla 4.111, figura 4.61) se observó que estas diferencias eran estadísticamente significativas para las comparaciones DPEr4 vs DPEr1 ($p = 0,011$), DPEr4 vs DPEr2 ($p < 0,001$) y DPEr3 vs DPEr2 ($p = 0,012$).

Variables	Coefficiente	ES	IC 95% ^a	Valor p	
Intercepto (dper1)*	2,567	1,072	0,39	4,743	0,022
dper2	-0,344	0,409	-1,173	0,485	0,406
dper3	0,984	0,43	0,111	1,857	0,028
dper4	1,362	0,412	0,526	2,197	0,002
n_carga_100_150**	0	0	-0,001	0	0,194
R ² ***	0,4565				
R ² ajustado	0,3944				

Tabla 4.110. Regresión lineal múltiple por la fórmula= $r_beta_final_140 \sim modelo + n_carga_100_150$. Se observó que existían diferencias con el DPEr3 y DPEr4 con respecto al intercepto (dper1). ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPEr1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,343	0,408	0,834
dper3 - dper1	0,983	0,429	0,120
dper4 - dper1	1,361	0,411	0,011
dper3 - dper2	1,327	0,405	0,012
dper4 - dper2	1,705	0,399	< 0,001
dper4 - dper3	0,378	0,403	0,784

Tabla 4.111. Prueba de contraste Tukey para la diferencia entre medias de la variable $r_beta_final_140$. Se demuestran diferencias entre las comparaciones dper4 vs dper1, dper3 vs dper2 y dper4 - dper2 ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

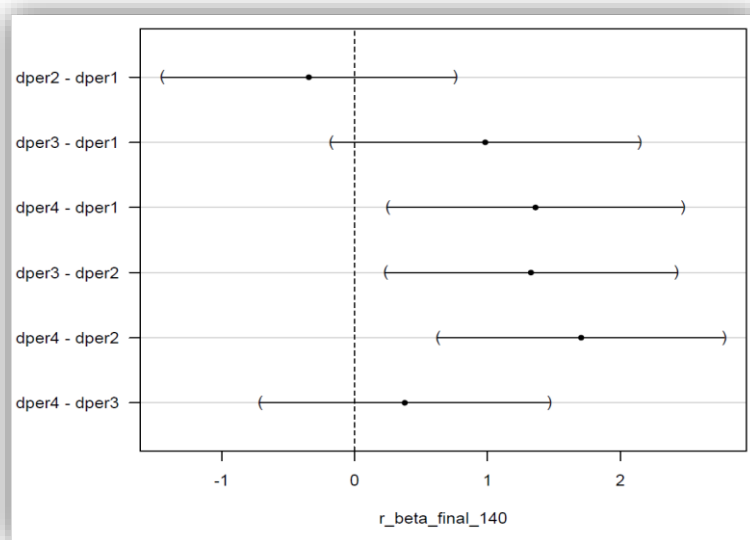


Figura 4.61. Gráfica de residuos para la prueba Tukey de la razón $\beta_{140\text{-final}}$ del experimento. La abscisa representa el valor de la diferencia entre medias. Se observa que el DPER4 tiene una razón $\beta_{140\text{-final}}$ superior a DPER1 y DPER2, por otro lado, el DPER3 es superior al DPER2. dper=dispositivo de protección embólica de red.

Al analizar las detecciones del canal 100_150 en la prueba de contraste Tukey se observó un valor significativamente superior para el DPER4 con respecto al resto de modelos (tabla 4.112, figura 4.62). El DPER3 también tuvo una razón $\beta_{100-150}$ significativamente superior al DPER2 ($p=0,002$).

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,588	0,451	0,567
dper3 - dper1	1,142	0,475	0,094
dper4 - dper1	2,987	0,454	< 0,001
dper3 - dper2	1,730	0,448	0,002
dper4 - dper2	3,575	0,441	< 0,001
dper4 - dper3	1,844	0,445	0,001

Tabla 4.112. Prueba de contraste Tukey para la diferencia entre medias de la variable $r_beta_final_100_150$. El DPER4 tuvo una razón $\beta_{100-150}$ superior al resto de modelos y el DPER3 también fue superior al DPER2. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

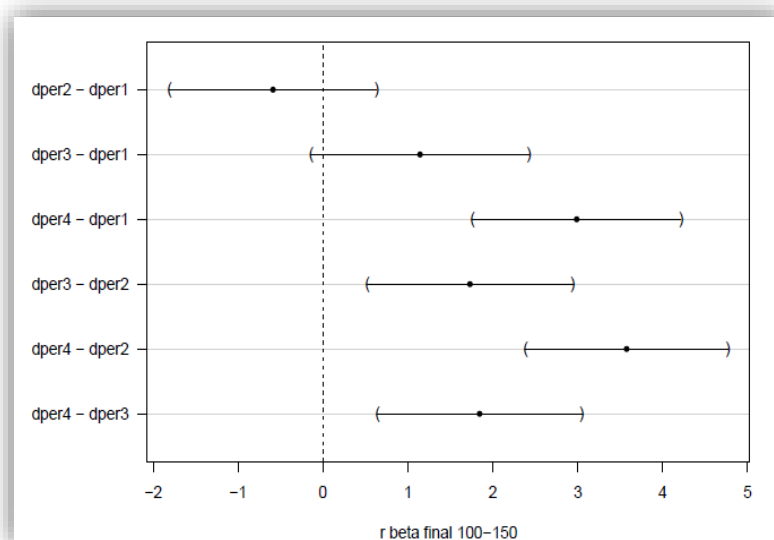


Figura 4.62. Gráfica de residuos para la prueba de contraste Tukey de la variable $r_beta_final_100_150$. La abscisa representa el valor de la diferencia entre medias. Se observa que el DPER4 tiene una razón $\beta_{100-150}$ superior al resto de modelos y que el DPER3 es superior al DPER2. dper=dispositivo de protección embólica de red.

El patrón para la razón β_{140} al final del experimento, de mayor a menor, fue el siguiente:



La pérdida de partículas fue la causa de la disminución de eficacia y razón β_{140} cuyos valores se pueden comparar en la tabla 4.113.

	Razón β_{140} de captura	Razón β_{140} final
DPER1(DE) n=10	2,79 (0,42)	1,58 (0,25)
DPER2(DE) n=10	1,55 (0,15)	1,01 (0,12)
DPER3(DE) n=10	5,35 (2,66)	2,39 (1,64)
DPER4(DE) n=10	61,74 (22,19)	4,73 (1,27)
Promedio (DE) n=40	17,84 (31,29)	1,40 (0,39)
Mediana (Q1-Q3) n=40	3,41 (2,16-13,91)	1,44 (1,04-2,12)

Tabla 4.113. Razón β_{140} del DPER durante la etapa de captura (E1) y tras su retirada (E3). Se observa la disminución en todos los modelos siendo superior para el DPER4. DPER= dispositivo de protección embólica de red, DE= desviación estándar, Q1= primer cuartil, Q3= tercer cuartil.

Esta disminución de la razón β_{140} entre las dos etapas fue de un $90,06\% \pm 4,71\%$ para el DPER4, el resto de los dispositivos tuvo una disminución entre un $32,98\%$ y $57,14\%$.

La RLM para la diferencia de razón $\beta_{100-150}$ demostró diferencias entre los dispositivos excepto para el DPER3 (tabla 4.114).

Variables	Estimación	ES	IC 95		Valor p
Intercepto (dper1)*	0,341	0,108	0,123	0,56	0,003
filtrodper2	-0,177	0,041	-0,26	-0,093	<0,001
filtrodper3	0,016	0,043	-0,072	0,103	0,718
filtrodper4	0,47	0,041	0,386	0,554	<0,001
n_carga_100_150**	0	0	0	0	0,538
R ² ***	0,890				
R ² ajustado	0,877				

Tabla 4.114. Regresión lineal múltiple por la fórmula= $r_{beta_dif_100_150} \sim modelo + n_carga_100_150$. Se observaron diferencias entre los dispositivos excepto para el DPER3. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

* valor medio del filtro DPER1 utilizado como referencia

** covariable de control

*** coeficiente de determinación

Sin embargo, **a pesar de que se mantuvo el orden de eficacia de la fase de captura, solo fue significativa para el DPER4**. De igual forma, en la prueba de contraste Tukey se verificó la mayor reducción de razón $\beta_{100-150}$ para el DPER4, donde se observó además que la reducción de razón $\beta_{100-150}$ del DPER3 fue significativamente superior al DPER2 (tabla 4.115, figura 4.63). No hubo diferencias en los resultados obtenidos en los canales 140 vs 100_150 ($p < 0,001$).

Variables	Estimación	ES	Valor p
dper2 - dper1	-0,176	0,041	< 0,001
dper3 - dper1	0,015	0,043	0,983
dper4 - dper1	0,470	0,041	< 0,001
dper3 - dper2	0,192	0,040	<0,001
dper4 - dper2	0,646	0,040	<0,001
dper4 - dper3	0,454	0,040	<0,001

Tabla 4.115. Prueba de contraste Tukey para la diferencia entre medias de la variable $r_{beta_dif_100_150}$. El DPER4 tuvo una reducción de la razón $\beta_{100-150}$ superior al resto de modelos y el DPER3 también fue superior al DPER2. ES= error estándar, dper= dispositivo de protección embólica de red.

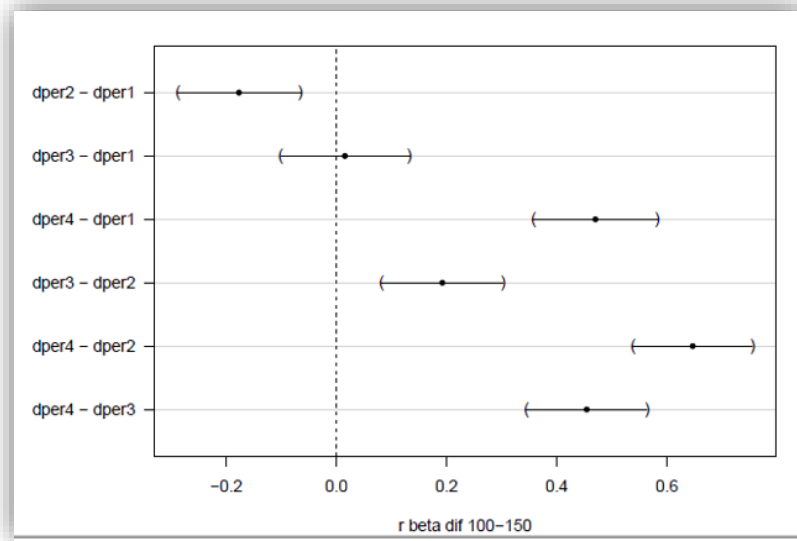


Figura 4.63. Gráfica de residuos para la prueba de contraste Tukey de la variable $r_beta_dif_100_150$. La abscisa representa el valor de la diferencia entre medias. Se observa que el DPER4 tiene una mayor reducción de razón $\beta_{100-150}$ tras la retirada del DPER respecto al resto de modelos, la reducción para el DPER3 también fue superior al DPER2. dper=dispositivo de protección embólica de red.

La comparación entre dispositivos simétricos (DPER1 + DPER4) y asimétricos (DPER2 + DPER3) no evidenció diferencias ($1,94 \pm 0,4$ vs $1,3 \pm 0,25$; $p = 0,46$) en la reducción de razón $\beta_{100-150}$.

4.6. Análisis por imagen de alta definición

Tal y como aparece descrito en el apartado de material y métodos, realizamos un análisis digital de las imágenes de los distintos diseños para valorar sus características reales de volumen y porosidad.

4.6.1. Análisis de partículas y filtros celulares

Las partículas tenían una forma perfectamente esférica y en la exploración por micro imagen el diámetro se ajustó al establecido por la fábrica (figura 4.64). Su volumen fue de $0,00144 \text{ mm}^3$. **El número promedio de esferas inyectadas ($1760,05 \pm 90,49$), que, al simular una agrupación esférica compacta en el programa AutoCAD® 2017, dio un volumen de $5,65 \text{ mm}^3 \pm 0,130 \text{ mm}^3$.** De esta forma se comprobó que la muestra aspirada

para la carga obtenida del precipitado concentrado de partículas (15 mm^3), correspondió en realidad a este volumen compacto con una reducción del 62,33%. Por otra parte, se observó que, el FCD, que es una superficie plana de $23,76 \text{ mm}^2$ con un diámetro de 5,5 mm, necesitaría 1.608 microsferas con un volumen de $2,31 \text{ mm}^3$ para saturarlo, algo que no llegó a ocurrir en ninguna de las pruebas realizadas. **Las 1.760 inyectadas ocuparían una superficie plana de $26,005 \text{ mm}^2$.**

Al analizar el aspecto de las esferas impactadas en los filtros celulares de $100 \mu\text{m}$ utilizados como filtros de control distal (FCD), se observó que éstas no se deformaban y que eran capturadas por el filtro en su totalidad. Así mismo, en todas las muestras examinadas, no se observó perforación, deterioro ni signo de traspaso del filtro (figura 4.64).

Con la tinción rojo Ponceau se apreció una mejor definición de sus bordes para la identificación al contarlos con el microscopio óptico (figura 4.64).

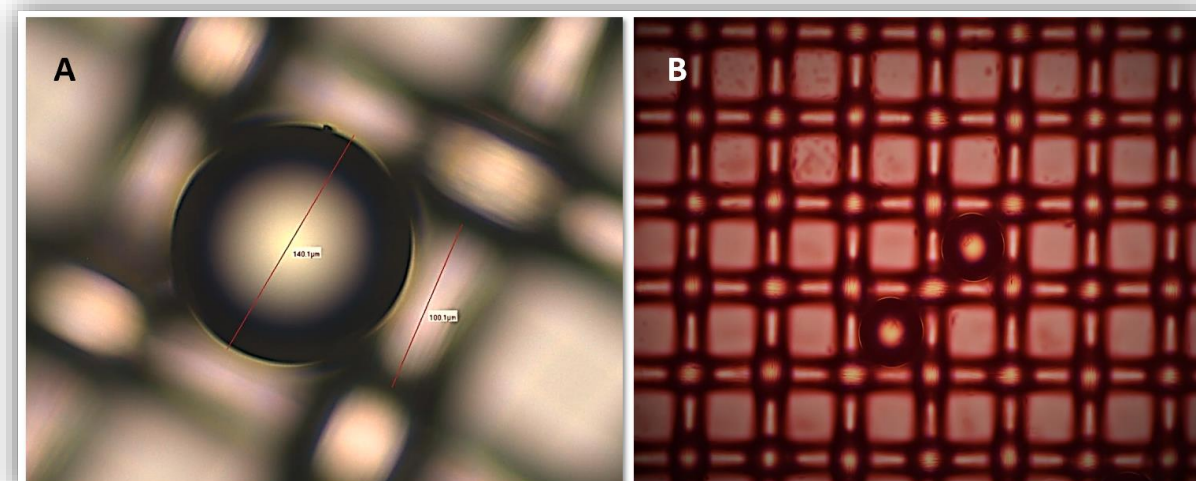


Figura 4.64. Imágenes de alta resolución de la micropartícula Duke Standards™ (Thermo Scientific, Estados Unidos) retenida en el filtro celular. A: Se comprueba el diámetro de $140 \mu\text{m}$ y el tamaño del filtro celular de $100 \mu\text{m}$, B: Partículas de $140 \mu\text{m}$ atrapadas en el filtro de control de $100 \mu\text{m}$ con tinción de Rojo Ponceau.

4.6.2. Análisis morfométrico de los DPEr

4.6.2.1. DPEr1

Tal y como se describe con anterioridad en el apartado de materiales y métodos, se observó una estructura que recuerda la forma de un paraguas, con un alambre guía central fijo en el DPEr, se confirmó, por tanto, que el dispositivo no tiene posibilidad de migración ni rotación. La longitud total del esqueleto metálico que lo sujeta a desde su vértice proximal al distal fue de 12,7 mm. La membrana de poliuretano se encontraba fija sobre el esqueleto metálico, cubriendo solo una parte de su estructura desde que alcanza su diámetro máximo de 6,20 mm, esta medida se consideró la base del filtro. Su longitud desde la base a su vértice central fue de 5,68 mm (figura 4.65). La capacidad o **volumen del filtro se calculó en $74,15 \text{ mm}^3 \pm 0,00003$** (calculado con el programa AutoCAD®).

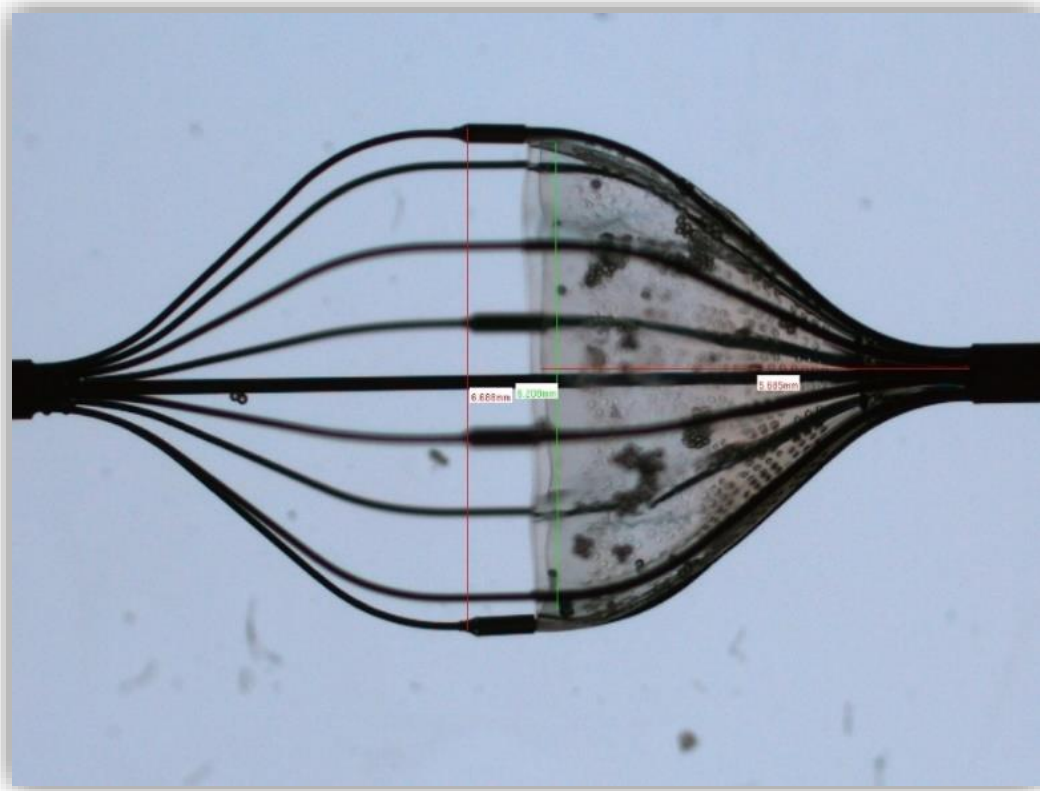


Figura 4.65. Imagen de alta definición de DPEr1 por micro imagen digital calibrada. Comprobación de diámetros y longitudes. Se observan partículas de 140 μm atrapadas en la membrana.

Se confirmó que los poros eran de $100\ \mu\text{m}$ de diámetro y estaban dispuestos en grupos de 10, en 5 filas axiales con un mayor número de grupos en su base y ausentes en su vértice (figura 4.66). Dentro de cada grupo, los poros se encontraban separados entre sí por una distancia equidistante de unas $80\ \mu\text{m}$. Además, los grupos de poros tenían una distancia entre ellos de $200\ \mu\text{m}$ en su base, acercándose a medida que se aproximaban al vértice. **La superficie del poro fue de $0,0079\ \text{mm}^2$.**

El número de grupos por fila desde su base al vértice fue de 28,25,24,20 y 16 en ese orden con un **número total de 1.130 poros.**

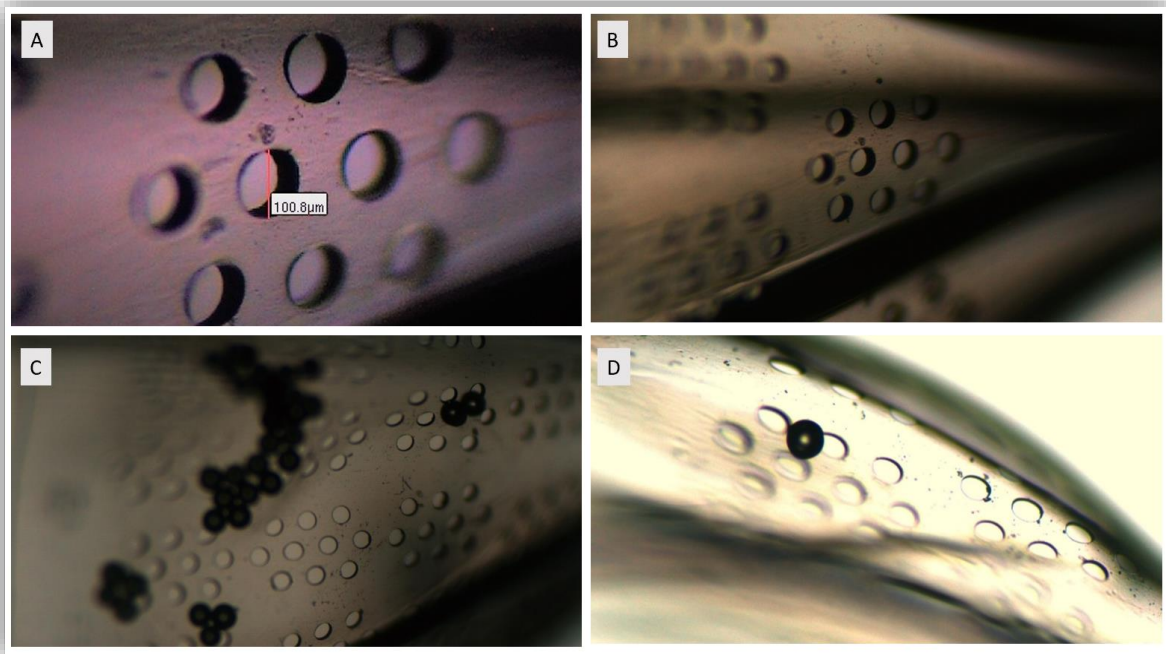


Figura 4.66. Fotografías de alta definición de DPER1 por micro imagen digital calibrada. Se aprecia el estado indemne de la membrana tras su uso. A: tamaño del poro de $100\ \mu\text{m}$ en un grupo de 10 poros, B: los grupos de 10 poros se disponen equidistantes en función del espacio que permita la membrana, C: partículas de $140\ \mu\text{m}$ agregadas en la superficie interna de la membrana, D: partícula adherida en la superficie externa.

No se observaron perforaciones ni signos de traspaso de partículas. En pared externa de la membrana, se observó alguna esfera adherida a su superficie, así como esferas agregados en la pared interna (figura 4.67).

En la reconstrucción realizada se calculó una **superficie total de membrana de $70,91\ \text{mm}^2 \pm 0,0004\ \text{mm}^2$** con una de **membrana vacía de $8,927\ \text{mm}^2$** equivalente a una circunferencia de diámetro de $3,37\ \text{mm}$. La **superficie de membrana llena fue de $61,99$**

mm^2 , resultando una **porosidadⁱ de 12,59%** con una **densidadⁱⁱ de poro 15,93 poros/ mm^2** .

En la simulación realizada se encontró que la totalidad de esferas de diámetro $140 \mu\text{m}$ que podían entrar en el DP_{Er}1 fue de 32.044. De lo cual se dedujo que, con las 1760 inyectadas en promedio, el **volumen de ocupación era de $3,91 \text{ mm}^3$** , es decir un 5,27% de su volumen total. Al simular el depósito compacto de las esferas capturadas, la **distancia de profundidad de llenado hasta el vértice fue de $2,50 \text{ mm}$** . El programa simuló el volumen de 1965 microesferas, que fue el promedio utilizado en el grupo DP_{Er}1, y se midió una distancia de profundidad de llenado de $2,64 \text{ mm}$ con un volumen de $4,86 \text{ mm}^3$ (figura 4.67).

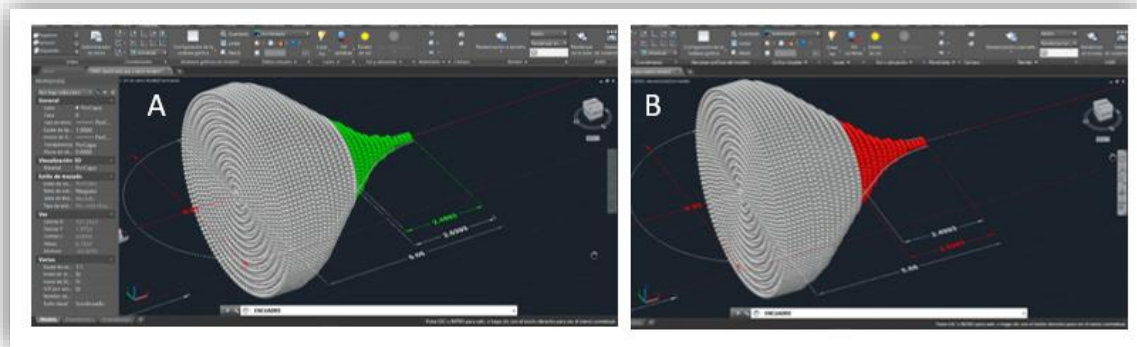


Figura 4.67. DP_{Er}1. A: Modelo en 3D con indicación de las dimensiones para 1.760 partículas inyectadas. B: Modelo en 3D con indicación de las dimensiones para 1.965 partículas inyectadas. Programa AutoCAD® 2017.

ⁱ La porosidad se ha definido como el cociente entre la superficie de membrana vacía dividido por la superficie de membrana total.

ⁱⁱ La densidad de poro es el cociente entre el número de poros y la superficie total de membrana, nos informa el número de poros por mm^2 .

La medida estimada para el catéter portado fue de 1,189 mm de diámetro, equivalente a un perfil de cruce de 3,5 Fr. En el de recuperación se midió un diámetro máximo 1,8 mm con 1,9 mm en su vaina de captura del filtro. No se observaron signos de deterioro con su uso (figura 4.68).



Figura 4.68. Detalle del catéter portador (A) y el de recuperación (B).

4.6.2.2. DPEr2

Tal y como se ha mencionado, a diferencia de los otros dispositivos investigados, no se encontraron realmente poros, sino espacios romboidales vacíos entre un tejido de filamentos metálicos. Este tipo de diseño genera espacios con un tamaño variable, ya que dependen del entrelazado, con un tamaño menor conforme los rombos se acercan a su vértice (figura 4.69). Se observó que su guía tenía un tope en el vértice del filtro, pero no estaba fijo, por lo podía rotar 360°. Por tanto, su base podía migrar proximal y distalmente, contribuyendo así a su deformación al estirarlo o comprimirlo.

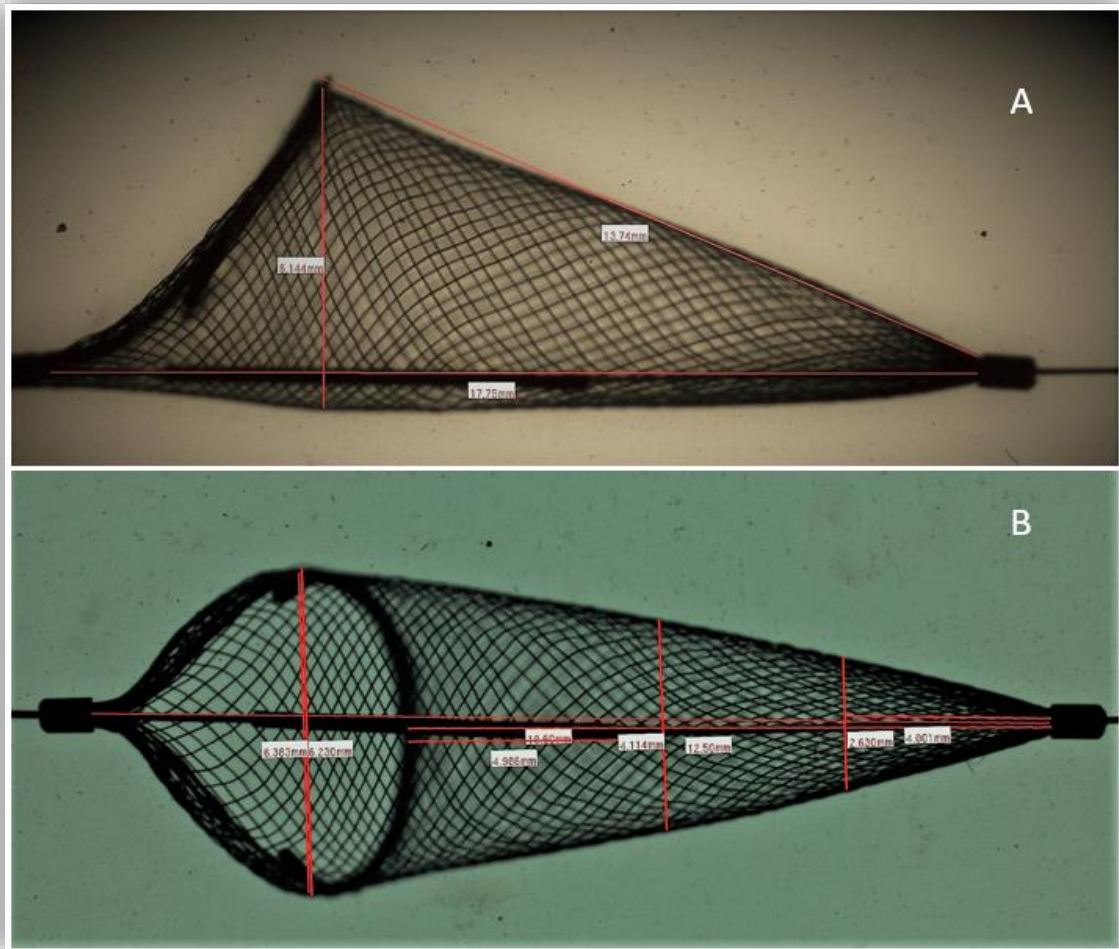


Figura 4.69. Vista de frente y perfil del DPER2 antes de su uso. Se aprecia su estructura de malla de alambres de nitinol y los diferentes tamaños de sus espacios.

Hemos comprobado que existen espacios de hasta 500 μm por microfotografía digital (figura 4.70). En algunas imágenes se identificaron microesferas saliendo de los espacios y otras atrapadas por efecto puenteⁱⁱⁱ (figura 4.70-D). Además, los espacios romboidales podían aumentar su tamaño por efecto del uso, aunque a esta deformación pueden

ⁱⁱⁱ El efecto puente se produce cuando varias partículas de menor tamaño al poro o espacio libre impiden su filtración, debido a su agrupación compacta.

contribuir otros factores como el impacto de las propias esferas, el efecto del flujo, la retirada del dispositivo o la misma manipulación externa (figuras 4.70 y 4.71).

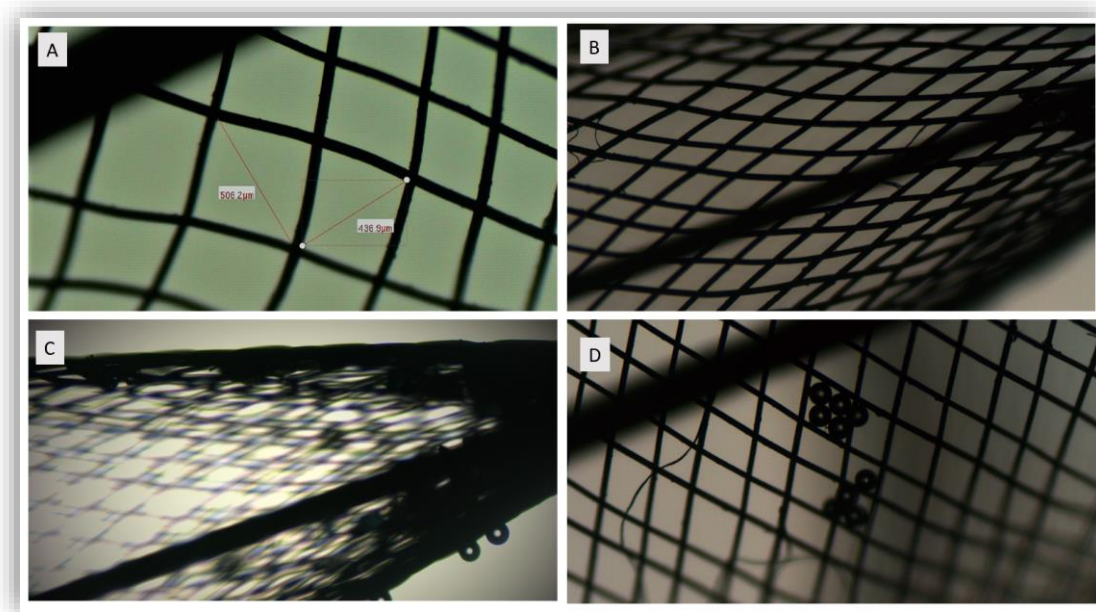


Figura 4.70. Imagen de alta definición de DPER2 por micro imagen digital. A: tamaño de la celda en tercio proximal de hasta $500\ \mu\text{m}$, B: los espacios de la malla se reducen a medida que se acercan al vértice, C: se observa la fuga de microesferas de $140\ \mu$ en su borde inferior, D: partículas de $140\ \mu\text{m}$ agregadas en espacios de mayor tamaño retenidas por efecto puente.

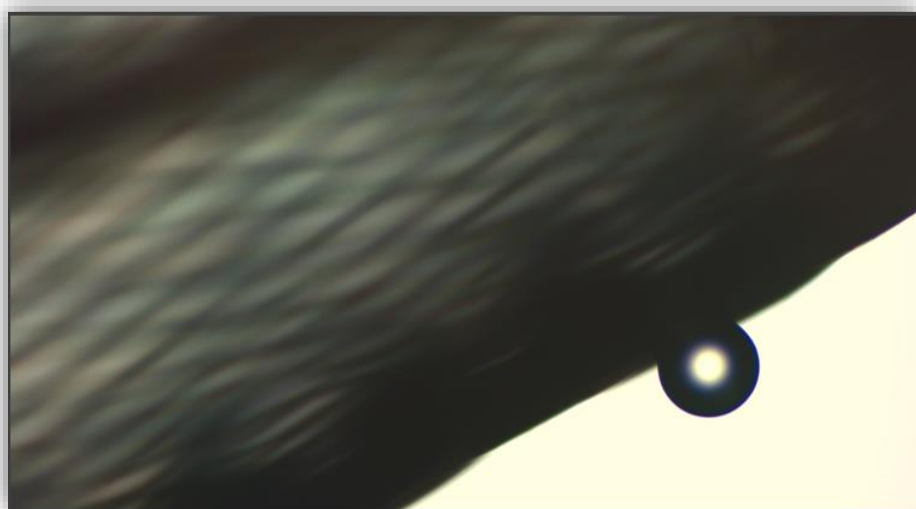


Figura 4.71. Imagen de alta definición de DPER2 por micro imagen digital calibrada. Detalle de una partícula esférica de $140\ \mu\text{m}$ saliendo del DPER2.

La complejidad del modelo de este dispositivo requirió generar una reconstrucción a escala en el programa AutoCAD®. De esta forma se pudo analizar sobre ella sus verdaderas magnitudes. Las dimensiones de referencia fueron una longitud del filtro de 17,02mm y diámetro de la sección transversal de 5,988 mm (figura 4.72).

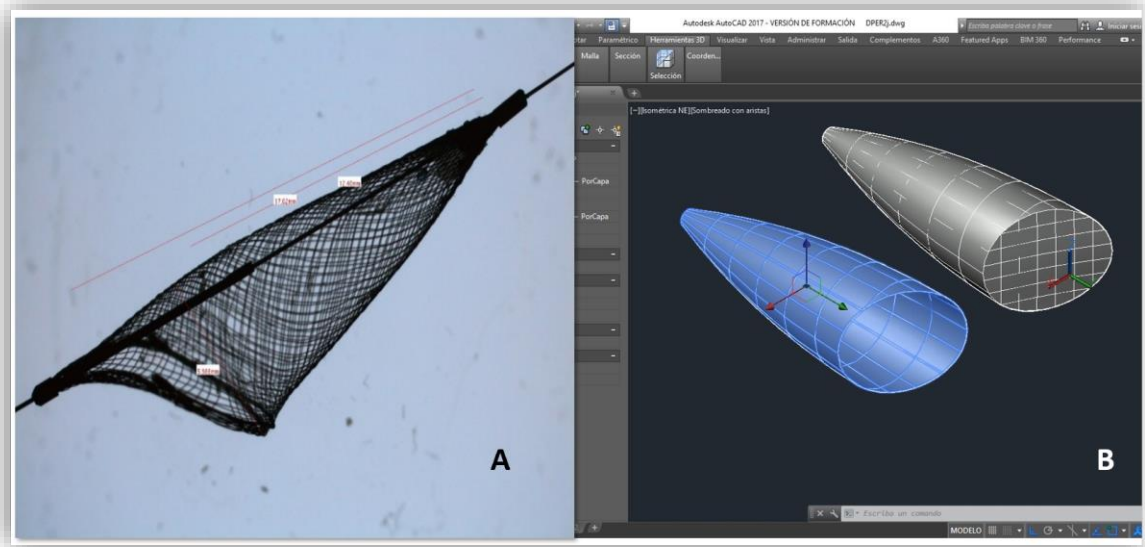


Figura 4.72. Imagen de alta definición de DPEr2 por micro imagen digital. A: comprobación de longitudes y diámetros, B: cálculo de la superficie de membrana y del volumen con el programa AutoCAD® 2017.

Para modelar la geometría de los espacios vacíos (superficies libres o poros) se tomó como referencia una imagen de detalle en su porción media, obteniendo la forma de un rombo de 0,477x 0,1585 mm en sus dos ejes (figura 4.73). Con estas dimensiones se modeló el dispositivo completo, se calculó **un número total de 5.795 rombos**, considerando que el número total de módulos rectangulares fue de 2.945.

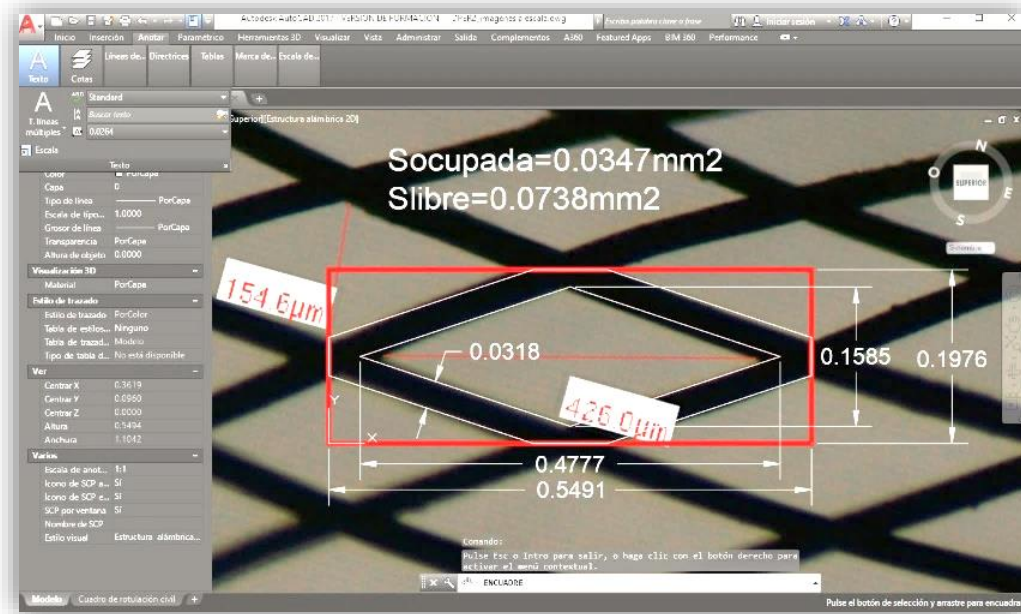


Figura 4.73. Dimensiones detalle hueco de paso. Con el programa AutoCAD® 2017 se tomó como referencia un módulo rectangular insertado a partir de una microfotografía insertada para calcular la superficie ocupada y la superficie libre del DPER. Esta muestra se trasladó al programa Rhinoceros 6® y Grasshopper® para su modelación. DPER= dispositivo de protección embólica de red. Socupada= superficie ocupada, Slibre= superficie libre.

Para calcular el número de poros (espacios vacíos) y la superficie vacía, se utilizó como referencia el módulo rectangular referido previamente (figura 4.74) y a partir de la porosidad del módulo conocer la superficie llena y superficie vacía, así:

$$\frac{\text{Superficie vacía}}{\text{Superficie total}} = \frac{0,0738}{0,1085} = 0,68018 = 68,01\%$$

Al multiplicar este valor por la **superficie total del DPER**, que es **de 208,71 mm²**, se obtuvo una **superficie vacía de 141,96 mm²**, equivalente a un círculo de 13,44 mm de diámetro. La **superficie llena fue de 66,75 mm²**, con una **porosidad de 68,01%** y una **densidad de poro** de 27,76 poros/mm².

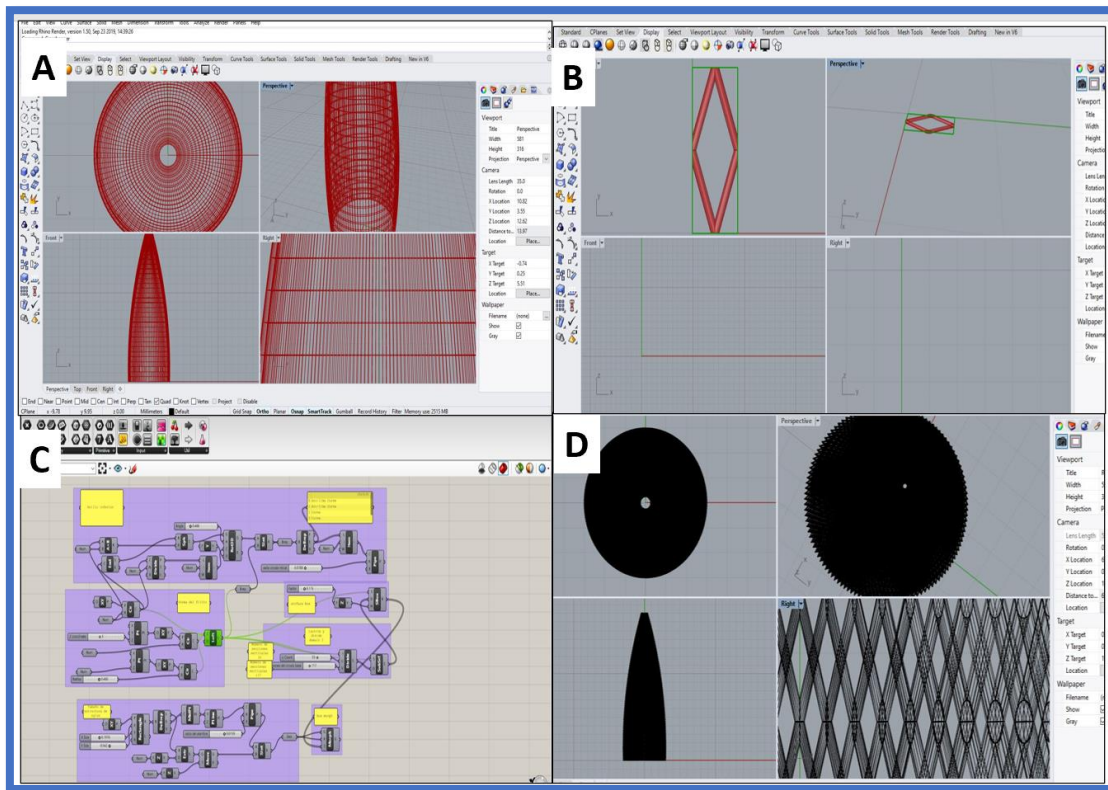


Figura 4.74. A: Modelo visualizado con el programa Rhinoceros 6® con la matriz perimetral de 95 x 31 celdas, B: Modelo visualizado con el programa Rhinoceros 6® con el módulo rectangular de referencia y la celda romboidal considerada, C: Modelo paramétrico completo con el programa Grasshopper®, D: Modelo completo visualizado con el programa Rhinoceros 6® y Grasshopper®.

El **volumen del DPER2 se calculó en $252,285 \text{ mm}^3 \pm 0,000025 \text{ mm}^3$** . Para calcular el número de partículas de $140 \mu\text{m}$ contenidas, nos basamos en el valor conocido de 4.673 que caben en una esfera de 15 mm^3 (3,06 mm de diámetro). Por lo tanto, en un volumen de $252,28 \text{ mm}^3$ cabrían 78.594 esferas. En cuanto al volumen de saturación con la carga media utilizada (1760 esferas de promedio total y 1.732 esferas para el DPER2; IC 95% 1.579 – 1.885), en la reconstrucción se observó que al ocupar un volumen de $5,649 \text{ mm}^3$ correspondía a **una distancia de profundidad de llenado de 2,314 mm desde el extremo**. La diferencia con respecto al volumen compacto de la carga referido inicialmente es debida a la influencia de la geometría en la simulación del depósito de esferas como se observa en la figura 4.75.

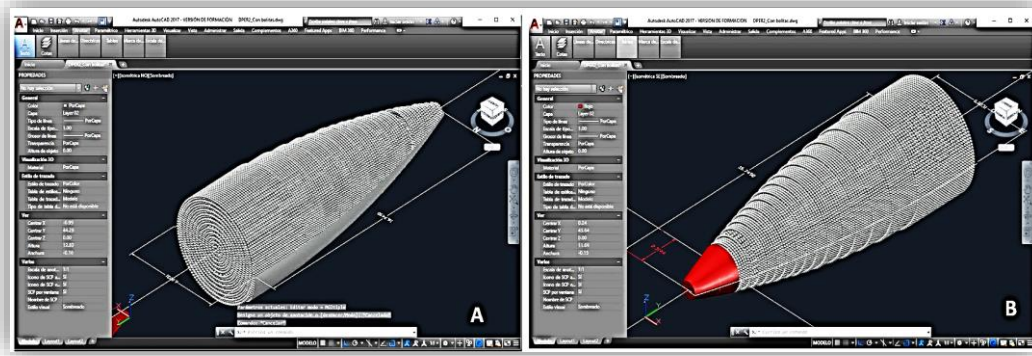


Figura 4.75. A: Cálculo del número de esferas de $\varnothing=0,14\text{mm}$ que caben en el DPR2 con el programa AutoCAD® 2017, B: El filtro se satura con 1.760 esferas de $\varnothing=0,14\text{mm}$ a una distancia desde el extremo de 2,3144 mm.

El catéter portador tuvo un diámetro externo de 1,05 mm con un perfil de 3,15 Fr y el catéter de recuperación un diámetro de 1,51 mm con un perfil de 4,53 Fr (figura 4.76). No se observaron signos de deterioro tras su uso.

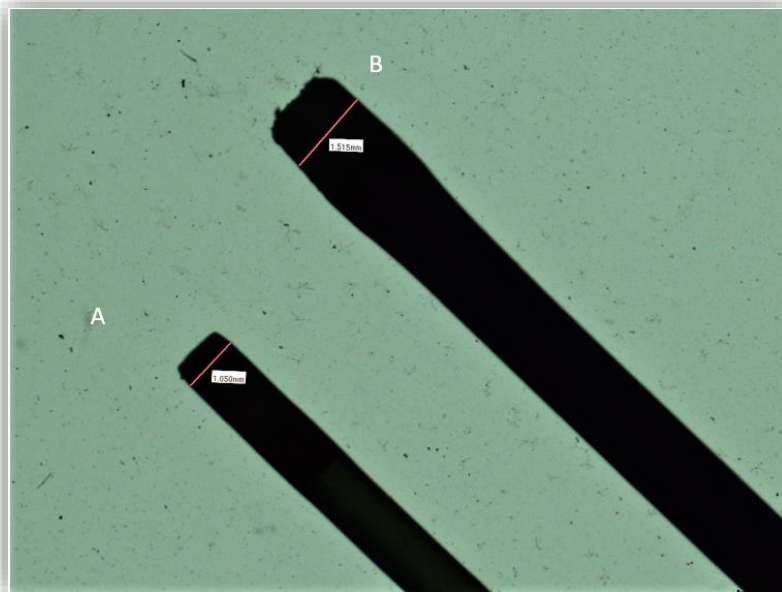


Figura 4.76. Detalle del catéter portador (A) y el catéter de recuperación (B) del DPR2.

4.6.2.3. DPEr3

La forma geométrica del DPEr3 en forma de saco puede describirse como una superficie de revolución^{iv} de forma troncocónica acabada en dos semiesferas, una, de diámetro aproximado de 3,447 mm, en el final del saco y la otra, con un diámetro de 6,252 mm, en la embocadura del mismo (figura 4.77). La embocadura no tiene una dirección perpendicular al eje de revolución de la superficie, sino que se encuentra ligeramente inclinada unos 23 grados. A su vez, esta membrana en forma de saco se sujeta a una guía metálica que la atraviesa por su interior, quedando anclada en dos puntos: (1) en el punto de intersección de la guía con la membrana, aproximadamente al final del “saco”, y (2) mediante un anillo metálico perimetral en la embocadura, de 6,51 mm de diámetro, que se sujeta con un tirante metálico a la guía. La longitud total del filtro desde la embocadura hasta su vértice distal fue de 10,99 mm. La capacidad o **volumen del filtro fue de 327,94 mm³** calculado con el programa AutoCAD® a partir de las dimensiones señaladas.

^{iv} Una superficie de revolución es aquella que se genera mediante la rotación de una curva plana, alrededor de una recta directriz, llamada eje de rotación, la cual se halla en el mismo plano que la curva.

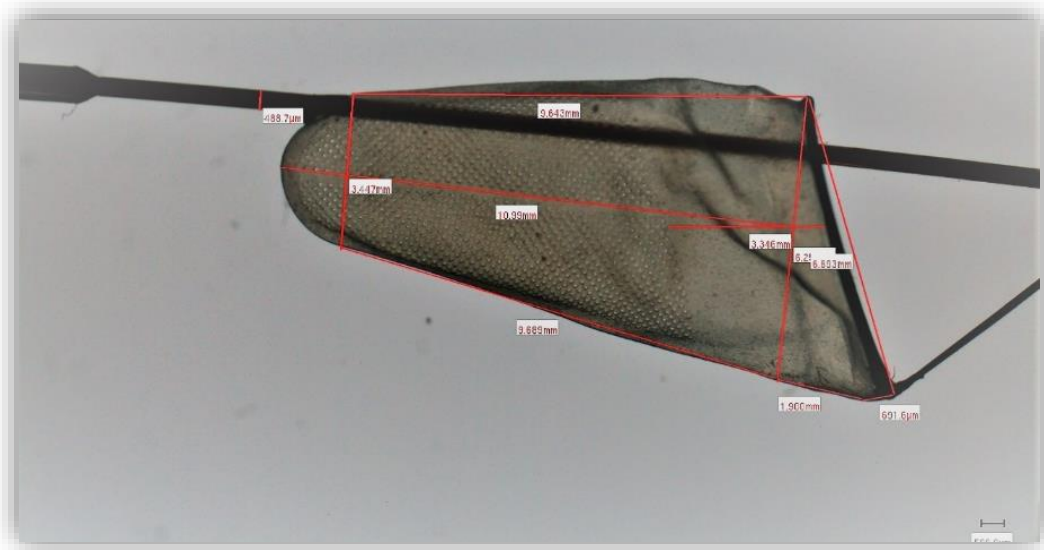


Figura 4.77. Imagen de alta definición DPEr3 por micro imagen digital calibrada. Comprobación de diámetros y longitudes.

En el examen de su superficie de membrana en la micro imagen digital, se apreció una secuencia de poros con un diámetro de $110\ \mu\text{m}$, conformando una retícula aproximadamente cuadrada, con distancias entre poros colindantes entre $58\ \mu\text{m}$ y $66\ \mu\text{m}$. Éstos se encuentran alineados en sentido longitudinal cada dos filas, por lo que puede interpretarse como una distribución siguiendo líneas oblicuas a la directriz de la membrana. Dicha retícula de poros no comienza en su embocadura, sino que se inicia a una distancia de $3,346\ \text{mm}$ desde el extremo y recorre toda la longitud del filtro hasta el vértice más distal. Al fijarnos en la estructura de poros en sentido transversal, se observó que los poros se organizan en 4 grandes grupos, separados por una distancia de $1,18\ \text{mm}$ y $0,249\ \text{mm}$. En el análisis después de su uso no se observaron perforaciones, incrustaciones o signos de paso de esferas (figura 4.78).

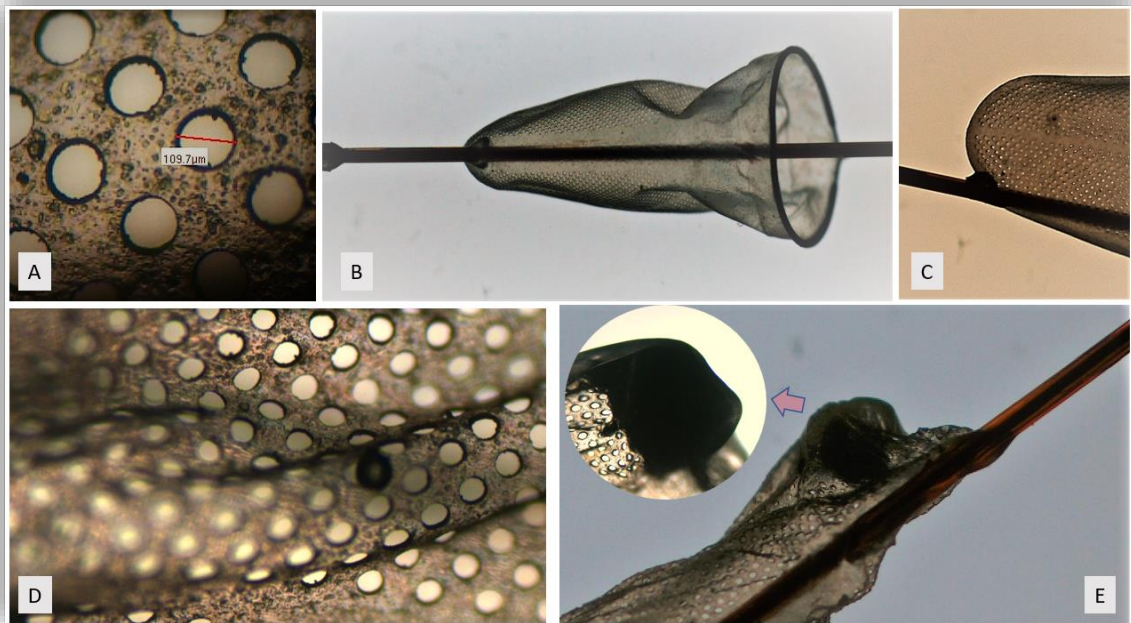


Figura 4.78. Imagen de alta definición de DPER3 por micro imagen digital calibrada. A: diámetro del poro de 109,7 μm , B: detalle de la disposición alineada de los poros, C: detalle de la cúpula en el DPER antes de su uso, D: partícula de 140 μm en la superficie interna de la membrana, E: detalle de la cúpula con partículas agrupadas en forma de saco, se observa con más detalle en la figura señalada con la flecha.

En la simulación realizada se calculó una **superficie total del DPER3 es de 241,649 $\text{mm}^2 \pm 0,0001$** . En las caras laterales del filtro, dibujando su desarrollo en planta, se observaron 5.045 poros, que, sumados a los 480 situados en el fondo más distal a la embocadura, hicieron **un total de 5.525 poros**. La **superficie total de huecos correspondió a 52,5 mm^2** . De manera que, **la porosidad resultó ser de 21,72% y la densidad de 22,86 poros/ mm^2** (figura 4.79).

Para calcular el número de partículas de 140 μm que cabrían en su interior, nos basamos en el valor conocido de 4.673 partículas compactas en una esfera de 15 mm^3 (3,06 mm de diámetro). Por lo tanto, **en un volumen de 327,94 mm^3 entrarían 75.282 esferas**. En cuanto al volumen de saturación con la carga media utilizada (promedio total de 1.760 esferas) se observó en la reconstrucción que correspondía a **una distancia de profundidad de llenado de 0,974 mm desde el extremo con un volumen ocupado de 4,497 mm^3** (figura 4.79).

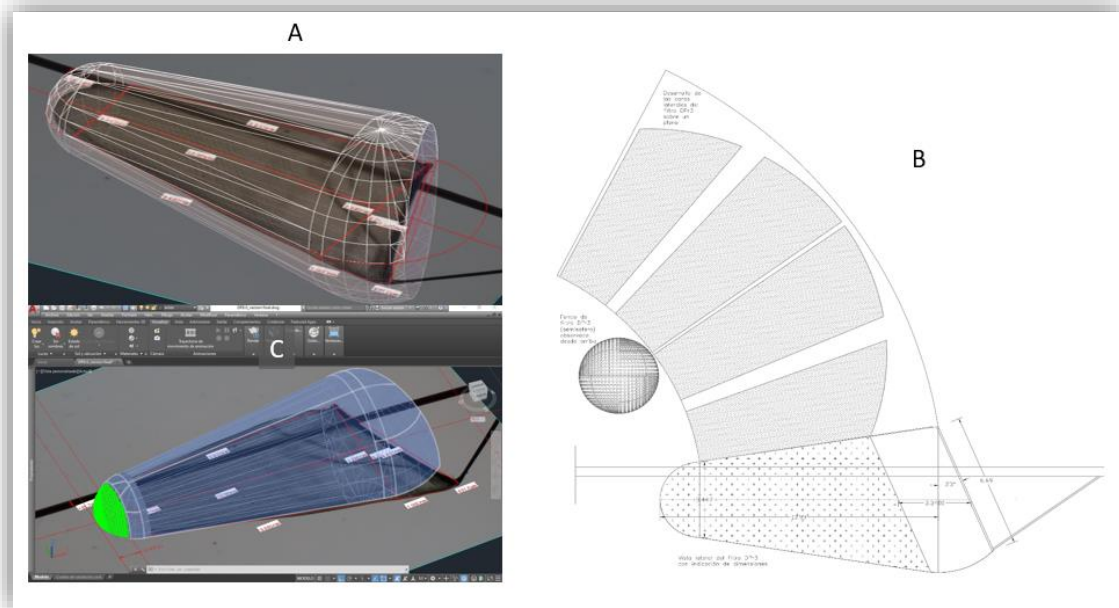


Figura 4.79. Modelado 3D del filtro DPER3 con el programa AutoCAD® 2017. A: medición de superficies y volúmenes. B: Vista lateral del filtro DPER3, con indicación de las dimensiones adoptadas para la simulación tridimensional, sobre el filtro se dibuja el desarrollo en planta de las paredes del mismo con detalle de los poros para el cálculo de la porosidad total; el fondo del filtro con forma de semiesfera se representa en planta, de modo que puede realizarse el recuento de poros total. C: Modelado en 3D del filtro DPER3 con indicación de las dimensiones para 1.760 partículas inyectadas con el programa AutoCAD® 2017. Este modelo ha permitido, así mismo, calcular la superficie de membrana y los volúmenes del filtro.

El diámetro externo del catéter portador fue de 1,122 mm con un perfil del 3,36 Fr y para catéter de recuperación fue de 1,476 mm con una mayor longitud de la vaina de recuperación (26,23 mm) comparado con el resto de dispositivos. No se observaron signos de deterioro tras su uso (figura 4.80).

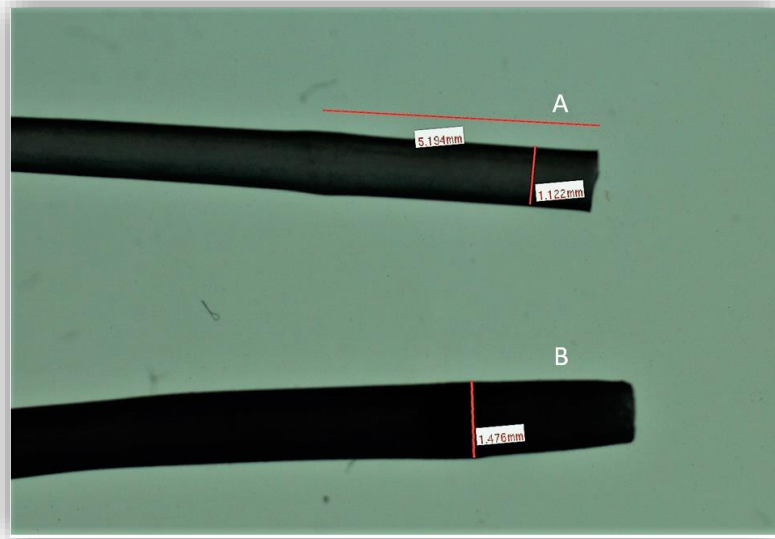


Figura 4.80. Detalle del catéter portador y catéter de recuperación del DP3r.

4.6.2.4. DP4r

En la exploración con imagen digital se observó que este filtro simétrico de membrana porosa tiene una guía central que no está fija al mismo, por lo que puede rotar 360°, pudiendo además migrar distalmente unos centímetros hasta un tope. No existe un anillo como tal, ya que la membrana descansaba en unos alambres entrelazados. Su diámetro de apertura en la base fue de 6,732 mm con una longitud desde la base al vértice de la membrana de 9,041 mm (figura 4.81).

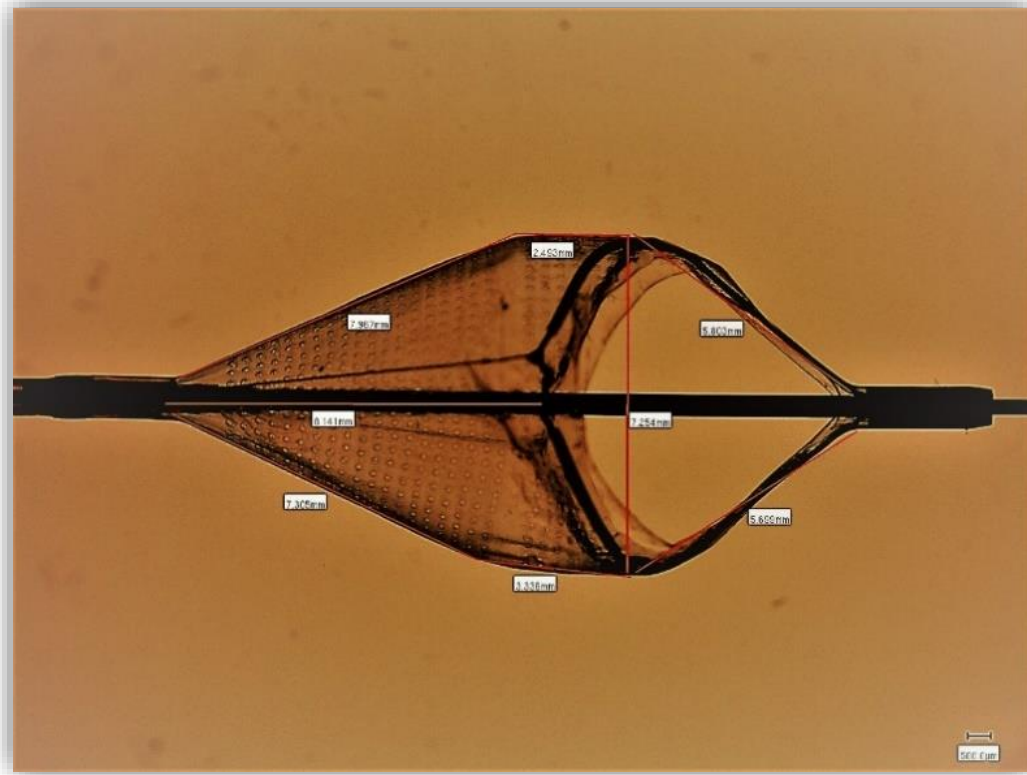


Figura 4.81. Imagen de alta definición de DPER4 por imagen digital de alta definición calibrada. Comprobación de diámetros y longitudes.

Se encontró además que, a diferencia del DPER1 y DPER2, no tenía esqueleto longitudinal, por lo que, tras su uso, la membrana podía perder su forma. De hecho, en los dispositivos usados, la membrana estaba arrugada en su base, fuera del anillo de soporte, efecto provocado probablemente durante la retirada (figura 4.82). En el examen final de la membrana no se observaron perforaciones, deterioro de los poros ni incrustaciones de partículas.

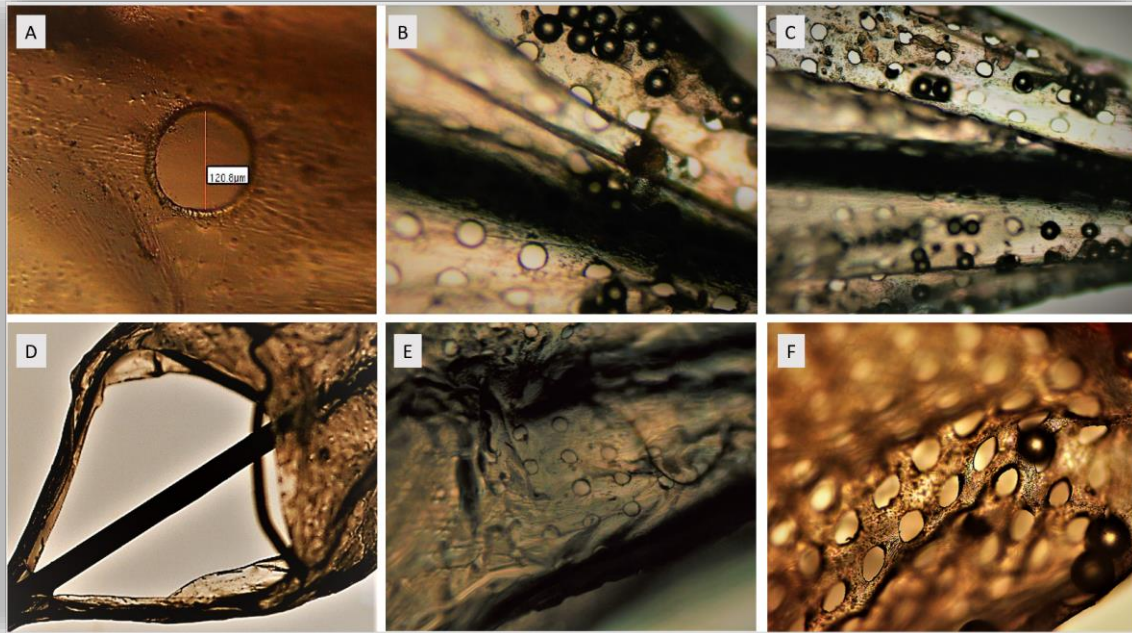


Figura 4.82. Imagen de alta definición de un DP4r usado por imagen digital de alta definición calibrada. A: tamaño del poro 120 μm , B: partículas en el interior de la membrana en su porción media, C: se observa como las partículas capturadas en su porción más distal se agregan hacia los poros, D: durante la retirada del filtro se puede provocar que la membrana en su base pierda la adherencia a su alambre de sujeción, E: se aprecia cómo se arruga la membrana tras su uso, F: detalle de partículas y su relación de tamaño con respecto al poro.

El tamaño del poro correspondió a 120 μm con un área de 0,0113 mm^2 . En la reconstrucción digital el **número de poros fue de 1.334 distribuidos simétricamente a una distancia de 200 μm entre sí**. Cuando se reconstruyó por planos, se calculó un **volumen total de 186,59 mm^3** . La superficie de la membrana total fue de 145,39 $\text{mm}^2 \pm 0,000014$ con una **superficie de la membrana vacía de 14,84 mm^2** , ésta equivale a un tubo con diámetro de 4,35 mm. La **superficie de membrana llena fue de 130,55 mm^2** , con lo cual se obtuvo una **porosidad calculada de 10,21%** y una **densidad de poro de 9,17 poros/ mm^2** (figura 4.83).

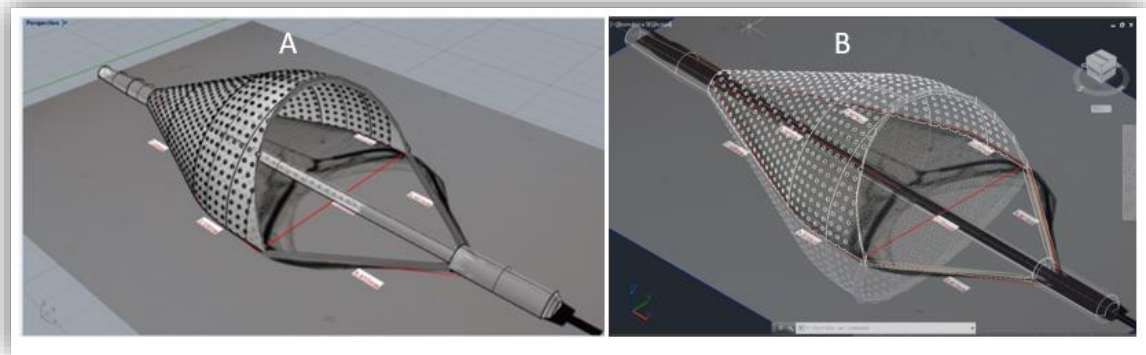


Figura 4.83. Modelado 3D del filtro DPEr4 dibujado a partir de las dimensiones tomadas de la fotografía de alta definición. A: primera fase de modelado sobre plano, B: Reconstrucción total en 3D. Realizado con el programa Rhinoceros 6®, que permite medir superficies y volúmenes.

Se realizó además una simulación de las esferas que pueden entrar en el filtro con un número estimado de 67.328 partículas de $140\ \mu\text{m}$. Con 1.760, que fue el número promedio inyectado, calculamos volumen de $22,34\ \text{mm}^3$ con una **distancia de profundidad de llenado hasta el vértice de 3,772 mm**. El número promedio para DPEr4 fue de 1738 ± 197 que ocuparon un 3,03% del volumen total del filtro (figura 4.84).

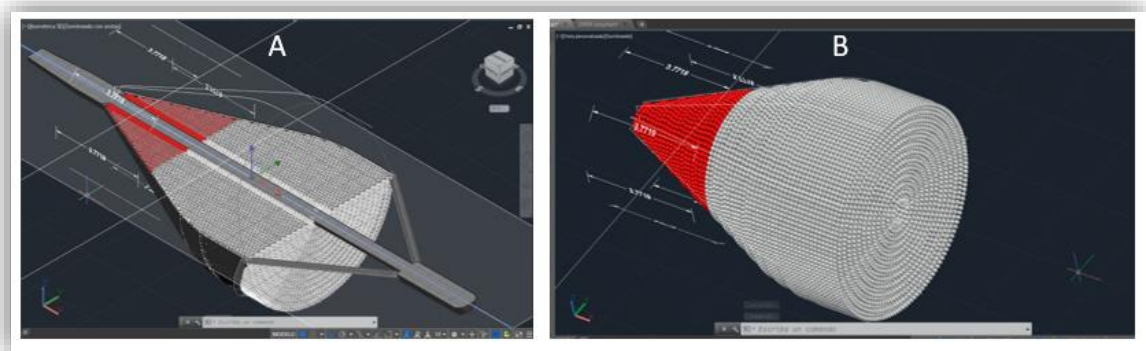


Figura 4.84. Simulación de las esferas de diámetro $140\ \mu\text{m}$ que pueden entrar en el filtro DPEr4. Se indica en rojo el volumen ocupado por 1.760 partículas. A: simulación parcial. B: simulación total. El programa AutoCAD® 2017 permite contar el número de partículas, así como medir las distancias y volúmenes correspondientes.

El catéter de liberación tuvo un diámetro máximo de $1,07\ \text{mm}$ (3,21 Fr) y el de recuperación fue de $1,59\ \text{mm}$ con una longitud de la vaina de $9,55\ \text{mm}$ (figura 4.85). El

deterioro de la membrana tras la recuperación con su catéter se puede apreciar en la figura 4.85. debido a esta observación, se evitó su manipulación para cualquier maniobra de recolocación durante el experimento.

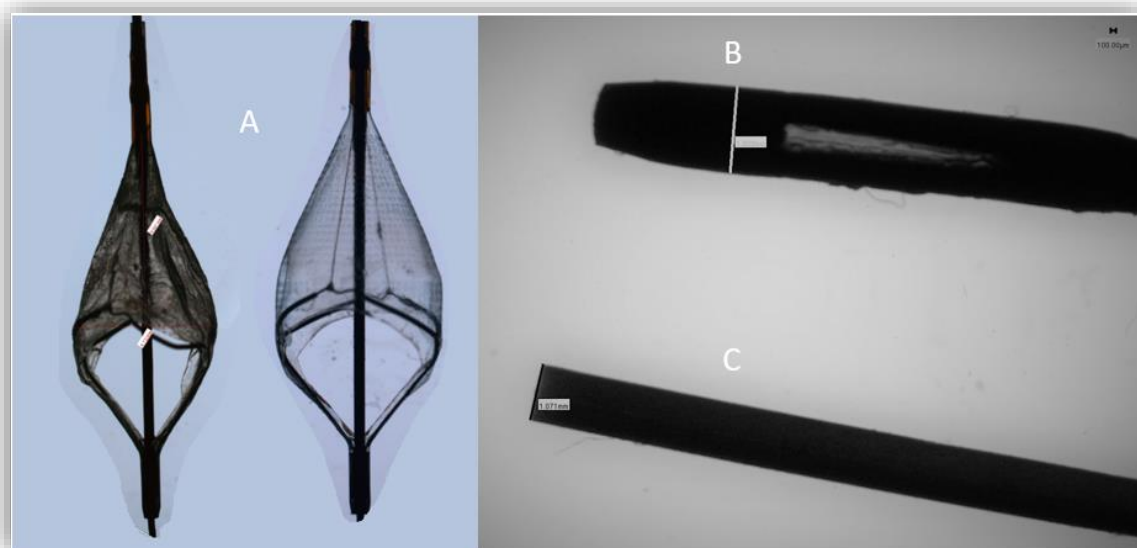


Figura 4.85. Deformación de la membrana del DPEr4 tras su recuperación. A= la figura de la izquierda se observa el DPEr4 con su membrana arrugada tras su recuperación, a la derecha un DPEr4 nuevo; B= Catéter de recuperación; C= catéter de liberación.

4.6.2.5. Visión general

Se observaron claras diferencias estructurales entre los modelos, el tamaño del poro fue similar al especificado por la fábrica excepto para el DPEr2 donde se observaron espacios mayores a los esperados. Basados en las mediciones realizadas se calculó el número de espacios libres o poros que se detalla en la tabla 4.116.

	Tamaño del poro en μm	Poros o espacios libres
DPEr1	100,8	1.130
DPEr2	70 - 500	5.795
DPEr3	109,7	5.525
DPEr4	120	1.334

Tabla 4.116. Características obtenidas en el laboratorio de imagen. Tamaño del poro mediante medición directa y estimación de los poros o espacios libres mediante reconstrucción con el programa AutoCAD® 2017.

En cuanto al **volumen compacto de partículas introducidas (5,65 mm³) fue bajo respecto al volumen total de los dispositivos**. Además, se comprobó que **la capacidad de almacenamiento es distinta para cada DPER**. En la simulación realizada en el caso de que las esferas capturadas se acumulen en el vértice, la distancia de profundidad de llenado fue inferior a los 4 mm de distancia entre el vértice y la base de saturación para todos los dispositivos, siendo llamativamente menor para el DPER3 debido a su forma de saco (tabla 4.117).

	Volumen teórico total de DPER en mm ³ *	Volumen calculado en nuestro laboratorio	Porcentaje de llenado con 5,65 mm ³	Porcentaje de llenado con 15 mm ³	Profundidad de llenado desde el vértice en mm
DPER1	70*	74,15	7,57%	21,4%	2,499
DPER2	NC	252,28	2,24%	13,2%	2,314
DPER3	NC	327,94	1,72%	4,57%	0,974
DPER4	NC	186,59	3,03 %	10,9%	3,772

Tabla 4.117. Volumen de cada DPER y saturación porcentual según un volumen de carga. Se realizó una simulación de llenado con la carga inyectada según la detección 140, y un volumen compacto de 15 mm³; la profundidad de llenado se mide desde el vértice a la base del cono lleno de partículas inyectadas. NC= desconocido.

* valores aportados por la casa comercial

La superficie total, superficie llena y vacía difiere para cada modelo y, por tanto, su porosidad y densidad de poro. Para conocer cómo afectarían las partículas inyectadas a la superficie de membrana en el caso de tener una distribución plana, se calculó que las esferas supondrían un área menor al 40% de la superficie total en todos los casos (tabla 4.118).

	S total en mm ²	S llena en mm ² y (%)	S vacía en mm ² y (%)	Porosidad y (%)	Densidad de poro Poros/mm ²	SMO en mm ² y (%)
DPEr1	70,92	61,99 (87,41)	8,927 (12,59)	0,12 (12,59)	15,93	26,005 (36,66)
DPEr2	208,71	66,749 (31,98)	141,961 (68,02)	0,6801 (68,01)	27,76	26,005 (12,45)
DPEr3	241,65	186,15 (78,27)	52,5 (21,74)	0,2174 (21,74)	22,86	26,005 (10,76)
DPEr4	145,39	130,55 (89,79)	14,84 (10,21)	0,1020 (10,21)	13,6	26,005 (17,88)

Tabla 4.118. Superficie, porosidad y densidad del DPEr. Se presenta la superficie ocupada por las partículas en el caso de que su distribución fuese plana en la superficie del filtro. S= superficie, SMO= superficie de membrana ocupada por la carga inyectada.

La menor porosidad fue la del DPEr4, seguido del DPEr1 y DPEr3 y la mayor el DPEr2 (figura 4.86). Los dispositivos con menor porosidad tuvieron una mayor eficacia, observándose una relación entre porosidad, diferencia de flujo, gradiente de presión y resistencia (tablas 4.119 y 4.120).

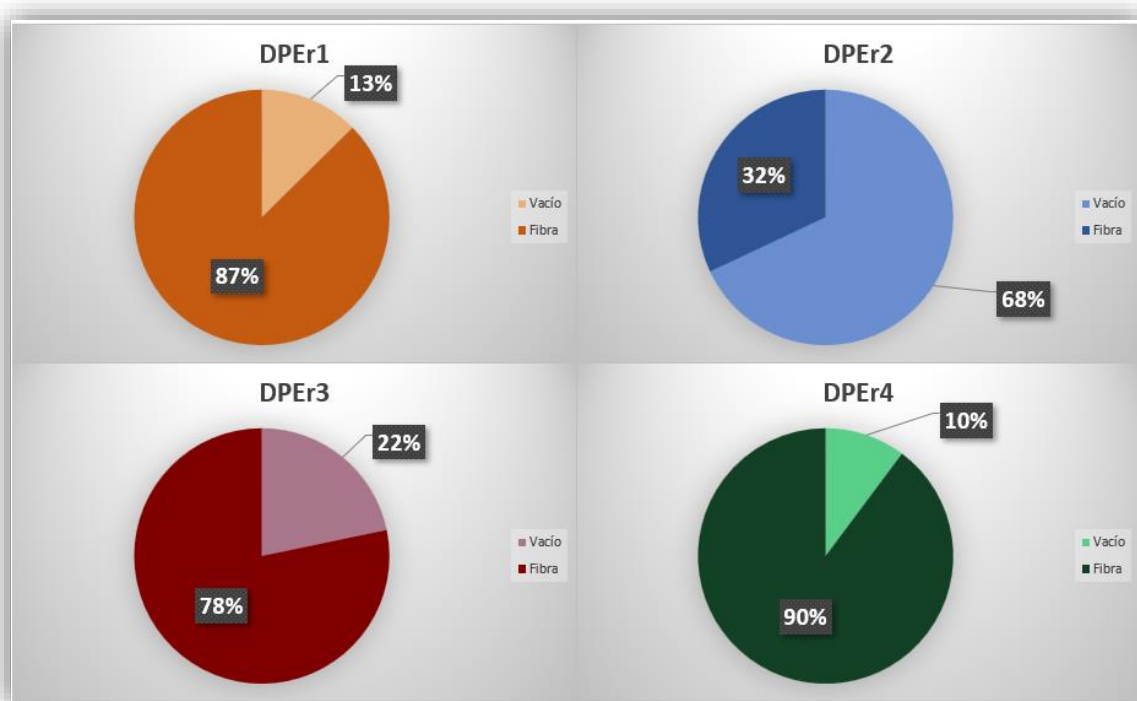


Figura 4.86. Porosidad de los DPEr. La distinta porosidad sería la causa fundamental de la diferencia de resultados de gradiente de flujo, gradiente de presión, resistencia y eficacia. DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

	Porosidad	Diferencia de flujo sp	ΔP sp	R del DPEr sp en URP
DPEr1	12,59%	28,77%	25,3%	5,42
DPEr2	68,01%	3,51%	4%	0,86
DPEr3	21,74%	12,46%	12,3%	2,63
DPEr4	10,21%	21,75%	19,8%	4,24

Tabla 4.119. Relación entre porosidad y resistencia sin partículas. Se observa que el DPEr4 cumple con el supuesto de menor porosidad/mayor eficacia y el DPEr2 mayor porosidad/menor eficacia, así como su influencia en flujo, presión y resistencia. N = número, sp= sin partículas, DPEr0 dispositivo de protección embólica de red, ΔP = gradiente de presión, R= resistencia.

	Porosidad	NP	DF_cp	ΔP _cp	R_cp	EC	ET
DPEr1	12,59%	1.130	49,11%	28,77%	8,33	63,39%	35,27%
DPEr2	68,01%	5.795	2,14%	3,51%	0,96	33,24%	14,17%
DPEr3	21,74%	5.525	30,71%	12,46%	6,09	78,67%	62,75%
DPEr4	10,21%	1.334	80,89%	21,75%	11,07	97,84%	77,28%

Tabla 4.120. Relación entre porosidad, resistencia y eficacia con partículas. NP= número de poros o espacios libres, DF_cp= diferencia de flujo con partículas, ΔP _cp= gradiente de presión con partículas, R_cp= resistencia con partículas en URP, URP= unidad de resistencia periférica, EC= eficacia de captura, ET= eficacia total, DPEr= dispositivo de protección embólica de red.

Por lo que respecta a la capacidad de almacenamiento de partículas de 140 μ m, se observó que el DPEr1, debido a su menor volumen, tenía una capacidad de almacenamiento menor al 50%, en comparación con el resto de filtros. Los resultados se presentan en la tabla 4.121.

	PP inyectadas	PP por grupo	Esferas totales para el volumen del dispositivo
DPEr1	1760	1906	32.044
DPEr2	1760	1731,40	78.594
DPEr3	1760	1663,70	72.282
DPEr4	1760	1738	67.328

Tabla 4.121 . Cálculo de capacidad total de los DPEr y número de partículas de 140 μ m que puede almacenar cada filtro. PP= partículas promedio.

En cuanto a los sistemas portadores y recuperadores, se obtuvieron mediciones similares a las descritas en la documentación de fábrica, siendo el catéter portador del DPEr2 el que tuvo un menor perfil de cruce y el DPEr3 el que requiere un recuperador con menor diámetro.

	P-F	P-IAD	R-F	R-IAD
DPEr1	3,2 Fr	3,5 Fr	5,2 Fr	5,7 Fr
DPEr2	3,06 Fr	3,15 Fr	4,5 Fr	4,53 Fr
DPEr3	3,2 Fr	3,36 Fr	4 Fr	4,41 Fr
DPEr4	3,15 Fr	3,21 Fr	5,1 Fr	4,77 Fr

Tabla 4.122. Perfil de cruce para los catéteres portadores y de fábrica. P-F= perfil de fábrica del catéter portador, P-IAD= perfil obtenido por imagen de alta definición, R-F= perfil del catéter de recuperación de fábrica, R-IAD= perfil del catéter de recuperación obtenido por imagen de alta definición.

De esta forma, gracias al estudio por imagen y reconstrucción digital en 3D, pudimos entender y explicar aquellas características principales que influyeron en los resultados de nuestra investigación y que analizaremos con detalle en la discusión.

Discusión

Capítulo 5. Discusión

5.1. Modelo hemodinámico

El diseño actual del modelo *in vitro* se basó principalmente en las observaciones ensayo-error de experimentos previos realizados en nuestro laboratorio. El modelo inicial consistió en un circuito cerrado de PVC con suero salino fisiológico (SSF) impulsado por una bomba peristáltica de rodillo. Gracias a la presión monitorizada controlada, pudimos medir las resistencias generadas por los DPEr¹²². A este circuito se añadieron modificaciones con las aportaciones de trabajos similares que se iban publicando y cuyas principales características aparecen recogidas en la tabla 5.1. El diseño se orientó a la idea de poder medir con mayor precisión los cambios hemodinámicos generados, la eficacia de captura (E_c) y recuperación de partículas^{69,123,124}. El modelo de flujo con simulación sistólica y diastólica ha sido poco considerado en experimentos anteriores, siendo la mayoría realizados mediante perfusión manual o bombas peristálticas. Kurzhals A y cols ^{123,125,126} utilizaron un circuito con bomba peristáltica en el que calcularon su flujo medio sin tomar en cuenta una simulación de pulso ni frecuencias fisiológicas. Por otro lado, Siewiorek GM⁶⁹ usó una bomba de pistones de parámetros ajustables con simulación de flujo arterial. Con esta bomba obtuvo una onda similar a la de la arteria carótida común (ACC), con una frecuencia de 65 pulsos por minuto, y un aspecto de la onda de pulso bastante similar a la obtenida en nuestro experimento. Inicialmente utilizamos una bomba peristáltica de rodillo Stöckert Shiley™ (*Stöckert Instruments GmbH, Alemania*), pero este sistema, a pesar de que permitió conseguir una onda pulsátil, generaba un gradiente sistó-diastólico excesivo, de manera que cuando se introducía el DPEr, se incrementaba por encima de los 300 mmHg debido a sus resistencias, llegando a provocar en ocasiones el estallido de los adaptadores. Además, producía una onda retrógrada al final de la sístole distinta a la fisiológica, que afectaba al normal funcionamiento de los DPEr y la distribución de las esferas en el fluido. Este problema se corrigió al incorporar en el sistema, como bomba principal, una centrífuga de flujo continuo BPX-80 Bio-Pump Plus™ (Medtronic®, Estados Unidos) con su controlador de velocidad Bio-console 560™ (Medtronic®, Estados Unidos). La bomba de

rodillo se utilizó solo para apoyo sistólico a 72 pulsos por minuto (figura 5.1). Gracias a la incorporación de la bomba centrífuga con su controlador de velocidad se pudo mantener una presión media proximal constante de 95 mmHg, además de mantener inalteradas las condiciones de flujo pulsátil proximal al DPER.

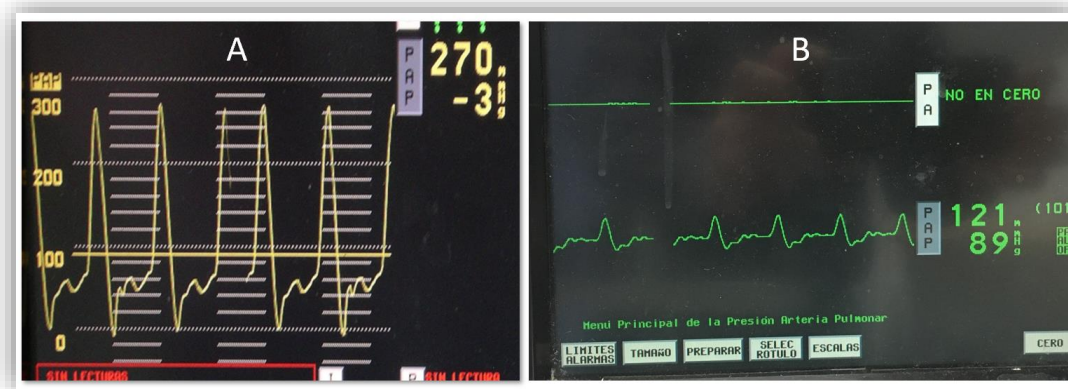


Figura 5.1. Onda pulsátil. A: Onda característica con bomba de rodillo obtenida en nuestro laboratorio en fases iniciales, B: onda actual obtenida con bomba centrífuga con bomba de rodillo para apoyo sistólico.

Para el diseño final del modelo se optó por un circuito cerrado, a fin de conseguir un mejor aislamiento de la contaminación ambiental. Las ventajas de este tipo de circuito para la evaluación *in vitro* de dispositivos endovasculares ya había sido observado por otros autores^{69,71,122,125}. La estabilidad de las presiones y flujos demostrada en el presente trabajo, confirma su utilidad como modelo hemodinámico consistente para su evaluación¹²².

Para ensayar el comportamiento del DPER se escogió utilizar como símil arterial de carótida interna (ACI), un conducto de silastic® de 5,5 mm de diámetro interno. De esta forma, el uso de un modelo tubular único aseguró que todas las microesferas con número y tamaño controlado pasaran por el mismo, consiguiendo una carga similar en todos los experimentos. En otras publicaciones se ha utilizado un símil de bifurcación carotídea^{6,127}. No obstante, este modelo presenta varias limitaciones: los diámetros son distintos entre ACC y ACI, por lo tanto, su flujo y presión, y no es posible controlar con exactitud el número de partículas de carga que se distribuyen por la ACI y carótida externa (ACE). Por otro lado, en el paciente real la liberación se genera en la placa de la ACI, distal al origen de la ACE y no desde la ACC como se simula en estos modelos.

Autor	Año	Revista	CC	Tipo de Fluido	Dispositivo estudiado	Modelo
Block P ⁹¹	1982	Circulation	No	SS	BA	<i>Ex vivo</i> en conejos, bifurcación iliaca, circuito abierto
Ohki T ⁶³	1998	JVS	No	SS	BA, stent	<i>In vitro, ex vivo</i> con placa humana, circuito abierto
Ohki T ⁶⁴	1999	JVS	No	SS	BA, stent	<i>In vitro, ex vivo</i> con placa humana, circuito abierto
Manninen H ⁹	1999	Radiology	Si	Agua	BA, stent	<i>In situ</i> , en cadáveres, carótidas humanas, circuito abierto
Rapp J ⁵	2000	JVS	No	SS	BA	<i>In vitro, ex vivo</i> , placas humanas, circuito abierto
Coggia M ¹⁰	2000	JVS	No	SS	BA	<i>In vitro, ex vivo</i> , carótida humana, circuito abierto
Ohki T ⁸	2001	JVS	No	Sangre	DPE-P	<i>In vivo</i> , perros
Müller-Hülsbeck S ¹¹	2002	J Endovasc Therapy	Si	SS	DPE	<i>In vitro</i> , perfusión continua con bomba, circuito abierto
Müller-Hülsbeck S ¹²⁷	2003	JVIR	Si	SS	DPE	<i>In vitro</i> , Perfusión continua con bomba, circuito abierto
Finol EA ¹²⁸	2005	Modelling in Medicine and Biology	Si	Agua destilada	DPE	<i>In vitro</i> , circuito cerrado, bomba peristáltica
Hendriks J ¹²⁹	2006	J Endovasc Therapy	Si	Imitación de sangre	DPE	<i>In vitro</i> , flujo continuo
Siewiorek G ⁶⁷	2007	J Endovasc Therapy	Si	Agua + glicerol	DPE	<i>In vitro</i> , perfusión continua, circuito cerrado
Siewiorek G ⁶⁸	2008	JVIR	Si	Agua + glicerol	DPE	<i>In vitro</i> , perfusión continua, circuito cerrado
Finol EA ¹³⁰	2008	J Endovasc Therapy	Si	Agua destilada	DPE	<i>In vitro</i> , circuito cerrado con bomba de rodillo
Siewiorek G ⁶⁹	2009	J Endovasc Therapy	Si	Agua + glicerol	DPE	<i>In vitro</i> , perfusión continua, circuito cerrado, Bomba de pistones fisiológica
Rapp J ¹³¹	2009	JVS	No	SS	DPE-Dy DPE-P	<i>In vitro, ex vivo</i> , placa carotidea incorporado en PTFE
Charalambous N ¹³²	2009	J Endovasc Therapy	Si	SS	DPE	<i>In vitro</i> , perfusión continua, circuito abierto
Siewiorek G ⁶	2010	J Endovasc Therapy	No	SS	DPE	Modelo computacional
Kobayashi N ¹³³	2016	World Neurosurgery	Si	Metilsalicilato y etanol 5%	Partículas	<i>In vitro, ex vivo</i> , modelos de bifurcación intracraneal ACI obtenido de modelos humanos técnicas cinematográficas
Matthies J ¹²³	2015	Biomed Eng Biomed Tech	Si	Agua pura	DPE	<i>In vitro</i> , perfusión continua bomba peristáltica, circuito cerrado
Kurzahls A ¹²⁶	2016	Biomed Eng Biomed Tech	Si	Agua pura	DPE-D	<i>In vitro</i> , perfusión continua bomba peristáltica, circuito cerrado
Kurzahls A ¹²⁵	2017	Biomed Eng Biomed Tech	Si	Agua pura	DPE-D	<i>In vitro</i> , perfusión continua, circuito cerrado, bomba peristáltica
Sánchez-Nevárez MI ¹²²	2020	Angiología	Si	SS	DPE-D	<i>In vitro</i> , perfusión continua, circuito cerrado, combinación de bombas

Tabla 5.1. Modelos de circuitos diseñados para el estudio de dispositivos endovasculares del sector carotídeo. CC= circuito con presión y flujo controlados, BA= balón de angioplastia, DPE=dispositivo de protección embólica, DPE-P= dispositivo de protección embólica proximal, DPE-D= dispositivo de protección embólica distal, PTFE= politetrafluoroetileno.

Se puede apreciar que, el flujo y la presión media (PM) utilizados por varios autores, muestran una gran variabilidad, con valores comprendidos entre 180 y 942 mL/min y entre 80 y 100 mmHg, respectivamente, lo cual puede explicar, al menos en parte, la obtención de resultados distintos^{67,68,71,125,126,128}. En el presente estudio, se decidió utilizar una PM de 100 mmHg en el circuito preparatorio, aunque al introducir el FCD se estableció en 95 mmHg. Ésta es la presión media de un individuo con presión sistólica de 125 y diastólica de 80 mmHg, similar a la PM que sería de esperar durante un procedimiento endovascular en la ACI. El flujo se fijó inicialmente en 300 mL/min para el circuito preparatorio (CPr), estabilizándose en 285 mL/min en el circuito de estudio (CE). Se escogió este valor por los hallazgos de la publicación de Ascher y cols, quienes realizaron flujometría intraoperatoria durante 226 endarterectomías carotídeas, encontrando un flujo medio en carótida interna comprendido entre 102 mL/min y 299 mL/min¹¹⁰.

En el experimento de Kurzhals A y cols se utilizó una bomba peristáltica de rodillo con un flujo de 942 mL/min^{125,126}, simulando unas condiciones de máximo flujo sistólico en la ACI para poner a prueba los DPEr. Los autores encontraron que provocaban un gradiente de presión (ΔP) excesivo, hasta 1 bar (750 mmHg) en el caso del DPEr4, excediendo el límite de resistencia a la presión de su modelo.

Varios autores han utilizado filtros de control distal (FCD) para capturar material embólico no retenido, determinando posteriormente su peso, contaje bajo microscopía óptica o estimación con contadores láser o tipo *Coulter*^{67,71,123}. En todos estos experimentos fue necesario detener el flujo para intercambiar los FCD, a fin de medir las pérdidas durante la recuperación (FCD-1) y, posteriormente, en la fase de retirada (FCD-2). En nuestro caso, el uso de FCD de 100 μm al final de los segmentos T1 y T2, nos permitió atrapar todas las microesferas de 140 μm perdidas durante la fase de captación (FCD-1) y de retirada (FCD-2), manteniendo la perfusión del circuito con mínimas resistencias (1 URP).

Además, se decidió mantener la temperatura constante a 37 °C, mediante un baño de María en la zona de donde se colocó el dispositivo, para favorecer la apertura del anillo de nitinol. Este factor podía afectar a la adaptabilidad y no había sido considerado en experimentos previos.

Dado que el objetivo fue analizar las alteraciones hemodinámicas, resistencias y eficacia en condiciones estándar, no se consideró simular otras condiciones adversas como la presencia de estenosis carotídea, angulación del vaso o cambios en su configuración.

5.2. Partículas y medición

Después de varios ensayos con diferentes tipos de materiales, se escogió un modelo de geometría esférica homogénea y un solo tamaño ($140 \mu\text{m} \pm 2,8 \mu\text{m}$) con certificado de calibración y trazabilidad NIST para el contador de partículas láser (CP). Con este tamaño se obtendrían las mejores condiciones de eficacia pretest para todos los DPEr seleccionados con poros de al menos $120 \mu\text{m}$ de diámetro.

Para estudiar la eficacia fue fundamental conocer la carga inyectada. No hemos encontrado un método ideal para conocer la carga aplicada en la bibliografía revisada. En general, se determina mediante medición de su peso o contabilización directa con microscopía óptica. Kurzhals A y cols¹²⁵ calcularon la carga utilizando un reservorio con una suspensión de 2000 a 4000 microesferas de $150 \mu\text{m}$ conectado al circuito. Calcularon el número de esferas circulantes multiplicando el número obtenido en una muestra, por el volumen de líquido que circulaba hasta el DPEr en un lapso de 5 minutos. Siewiorek y cols, para evitar el problema de la estimación de carga, utilizaron un número reducido de partículas (72 microesferas) distribuidas en distintos tamaños: $40\text{-}120 \mu\text{m}$, $300\text{-}500 \mu\text{m}$ y $700\text{-}900 \mu\text{m}$ y suspendidas en 15mL de SSF⁶⁹. En otro experimento, Finol EA y cols utilizaron el peso de las mismas como referencia, observando gran variabilidad entre las distintas pruebas realizadas ($7,22\text{mg} \pm 0,89\text{mg}$ a $11,52\text{mg} \pm 4,36\text{mg}$), lo cual demuestra la dificultad para conseguir una muestra homogénea con este método¹²⁸. El uso del peso ha sido quizás el método más utilizado; en publicaciones realizadas por grupos de investigadores afines utilizaron un peso de carga similar, entre 5 y 10 mg por prueba, aunque sin mencionar su número^{67,127,128}.

En un primer intento, utilizamos el método de estimación de la carga a partir de su peso, según las indicaciones del trabajo de Finol EA y cols¹²⁸, y que consistía, de forma resumida, en secarlas a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ para luego pesarlas en una micro balanza. No obstante, en

nuestro medio encontramos que se producía un error de pesaje con respecto al peso inicial de fábrica, debido a la deshidratación, deterioro y pérdidas durante la manipulación. Por estos motivos desechamos la utilización de este método, decantándonos por el contaje directo con CP.

El uso de contadores con barrido de un haz láser ha sido poco considerado en modelos previos. Kurzhals A y cols¹²⁵, utilizaron el CP *HIAC 9703+ Pharmaceutical Particle Counter* (Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Alemania) de características similares al nuestro. Las microesferas capturadas en los FCD se lavaron con agua pura y alcohol y se depositaron en un recipiente con suero salino fisiológico (SSF); de esta suspensión se midió una muestra en el CP y calcularon el número total a partir de su dilución final.

El CP PAMAS S4031 (Partikelmess-und Analysysteme, Alemania) es una herramienta de uso habitual en la detección de contaminación de fluidos y evaluación de filtros¹³⁴. Inicialmente realizamos mediciones por muestreo para su detección, diluyéndolas en un frasco con agitador magnético; pero este método tenía gran variabilidad, requiriendo varias repeticiones para una estimación lo más precisa posible. Tras diversas pruebas y ajustes nos decidimos por la medición directa, es decir haciendo que todas las esferas pasaran por el CP con monitorización continua. De esta forma, el uso del CP por tecnología láser, como método de medición directa, demostró ser adecuado para homogeneizar la carga en los distintos grupos y para evaluar la E_c , durante la retirada y al final del experimento. En nuestro caso se inyectó un promedio de $1.760,05 \pm 90,49$, que fueron detectadas en el canal 140, sin diferencias significativas entre las cargas aplicadas a cada grupo de DPEr.

Se analizó, además, el rango de detección con tamaños de 100 a 150 μm (canal 100_150), debido a la observación durante las pruebas de que las curvas de detección del CP nos indicaban que en este rango se encontraban la mayoría de las detecciones (artefactos y esferas de 140 μm no medidos en el canal 140). A pesar de su valor superior, conservó la proporcionalidad en todas las mediciones. Además, nos permitió corregir estadísticamente las posibles diferencias entre filtros por el cambio de valor de detección de 100 μm a 150 μm , gracias a la inclusión de la variable predictora $n_{\text{carga}_{100_150}}$ en las pruebas de contraste. Este sistema de medición monitorizada

con contadores láser puede ser un modelo de referencia para nuevos estudios en esta materia.

La razón principal de detección de otros tamaños fue la generación de microburbujas de aire alrededor de las esferas en el sistema debido a la turbulencia generada. Este fenómeno conocido como “partículas fantasma” ha sido mencionado en publicaciones previas¹³⁵. Otras posibles causas incluyen: error de manipulación, la presencia de otras esferas de menor tamaño en el frasco de fábrica y la interacción del surfactante añadido para estabilizar la suspensión y que es capaz de liberar material adherido a las paredes de tubos, pipetas y jeringas utilizados, así como influir en la formación y persistencia de microburbujas.

En realidad, no se conoce con exactitud el número de fragmentos que se pueden liberar durante la angioplastia/stent carotídea (ASC), el cual serviría como valor de referencia para poner a prueba estos dispositivos. El análisis del material embólico obtenido de pacientes nos aporta poca información a este respecto, puesto que la mayoría se refiere a las características macroscópicas de los detritos con métodos de recolección poco rigurosos. Por citar un ejemplo, en el caso del DPEr2 solo se consiguieron identificar en el 36% de los casos en un estudio¹³⁶, a pesar de que las microembolias detectadas mediante RM-DWI pueden llegar hasta un 87%⁶¹. Existen publicaciones con distintos resultados, técnicas variadas de medición y poca consideración a las partículas de pequeño tamaño. La mayor parte de ellas se basa en la recogida de material embólico a partir de DPEr o dispositivos de protección embólica distal (DPE-D) o proximal (DPE-P) después de una ASC, existiendo por tanto un sesgo, al considerar tan sólo las partículas capturadas, pero no las que escapan al DPEr. Mediante este método se han detectado un número escaso de fragmentos medidos al microscopio, con un número que oscila entre 7 y 145 y un tamaño promedio de 250 μm ^{63,137}. El tamaño obtenido mediante análisis histopatológico por Angelini y cols fue entre 1,08 μm y 5043 μm (media 289,5 $\mu\text{m} \pm 512 \mu\text{m}$) en su eje mayor y de 0,7 μm a 1.175 μm (media 119,7 $\mu\text{m} \pm 186,7 \mu\text{m}$) en su eje menor⁹⁹.

En el modelo de Coggia M y cols se utilizaron segmentos de carótida interna con estenosis > 75% en pacientes a los que se les realizó como procedimiento estándar una

derivación carótido-carotídea. Recogieron detritos después de realizar angioplastias con balón¹⁰. La muestra se preparó para detectar fragmentos de hasta 20 μm con un contador tipo *Coulter*^v previamente filtradas con un tamiz de 100 μm . Se detectaron más de 100.000 fragmentos < 100 μm , aunque, desgraciadamente, no se utilizó otro método similar para identificar tamaños superiores. Ese trabajo deja en evidencia la gran cantidad de pequeños detritos inferiores a dicho umbral y que escapan a otros sistemas de detección, puesto que no pueden ser contadas con un microscopio debido a su elevado número. Por todas las razones expuestas, consideramos que una aportación importante de nuestro método fue incluir el CP para monitorizar la introducción y tránsito de las microesferas en el circuito.

La contabilización de las partículas retenidas se realizó de forma indirecta, debido a que la maniobra de extraerlas directamente habría impedido el análisis en las 2 etapas. Dicha extracción solo se podía realizar una vez, aumentando además la posibilidad de pérdida durante la extracción y exposición a una mayor contaminación ambiental.

En nuestro caso, la carga se inyectó en un lapso de 5 minutos hasta su completo lavado. Tras su introducción, se mantuvo un tiempo de latencia de 10 minutos, para asegurar su paso por el DPEr y probar su tolerancia a la saturación. A pesar ello, los cambios hemodinámicos observados desde primer minuto se mantuvieron constantes, de manera que, podemos deducir que los dispositivos demostraron estabilidad para retener la carga inyectada durante esta fase. En otros trabajos publicados se mencionan tiempos de inyección y latencia similares al nuestro^{69,125,127,128}. Por todo esto creemos que se cumplieron las condiciones necesarias para el análisis de repercusión hemodinámica, resistencias y eficacia simulando su tiempo habitual de uso⁵¹.

^v El método *Coulter* es comúnmente utilizado en hematología para contar las células sanguíneas, puede detectar partículas < 60 μm . Detecta y mide los cambios en la resistencia eléctrica cuando una partícula suspendida en un líquido conductor pasa a través de una pequeña apertura¹⁵¹.

Una diferencia considerable con respecto al resto de estudios revisados, es que las microesferas no solo se midieron contando las impactadas en el FCD, sino que se utilizó todo el segmento de tubo correspondiente a la fase estudiada y que precedía inmediatamente a su FCD respectivo. En los ensayos previos, observamos que al detener el flujo éstas se volvían a dispersar en el fluido, tanto en el DP_{Er} como en la zona del FCD. Para obviar este inconveniente, ideamos un sistema para secuestrar las pérdidas con el circuito funcionando. Este sistema consistió en el doble circuito distal a la zona de despliegue, cada uno con un FCD intercalado, de manera que podíamos analizar de forma independiente las fases de captura (T1) y recuperación (T2) sin detener el flujo.

Del mismo modo, el análisis de la pérdida de microesferas durante la retirada del DP_{Er}, una parte importante del procedimiento, ha sido escasamente analizada en experimentaciones previas^{6,67-69,71,111}. En un modelo similar^{123,125,126} se utilizó un sistema tubular único con FCD, pero sin doble circuito, de forma que las que escapaban, eran captadas por un solo FCD de 40 µm. En ese experimento, antes de retirar el filtro endovascular tuvieron que detener el flujo y sustituir el FCD por uno nuevo antes de iniciar la retirada del dispositivo. Al intentar reproducir este modelo, observamos que volvían a dispersarse como hemos comentado anteriormente, lo cual hacía imposible su medición. En cambio, el uso del doble circuito nos permitió realizar la detección de las 2 fases sin detener el flujo, evitando así la pérdida de microesferas. Para el lavado en los segmentos con FCD-1 y DCD-2 se diseñó un circuito alternativo con flujo invertido, de manera que el SSF ultrafiltrado atravesaba el FCD hacia el CP impulsado por la bomba centrífuga a 40 mmHg. Este método ofreció una solución sencilla y eficaz al problema de la detección de partículas para la evaluación *in vitro* de los DP_{Er}. Tanto el doble circuito como el sistema de lavado con flujo invertido se muestran en la figura 5.2.

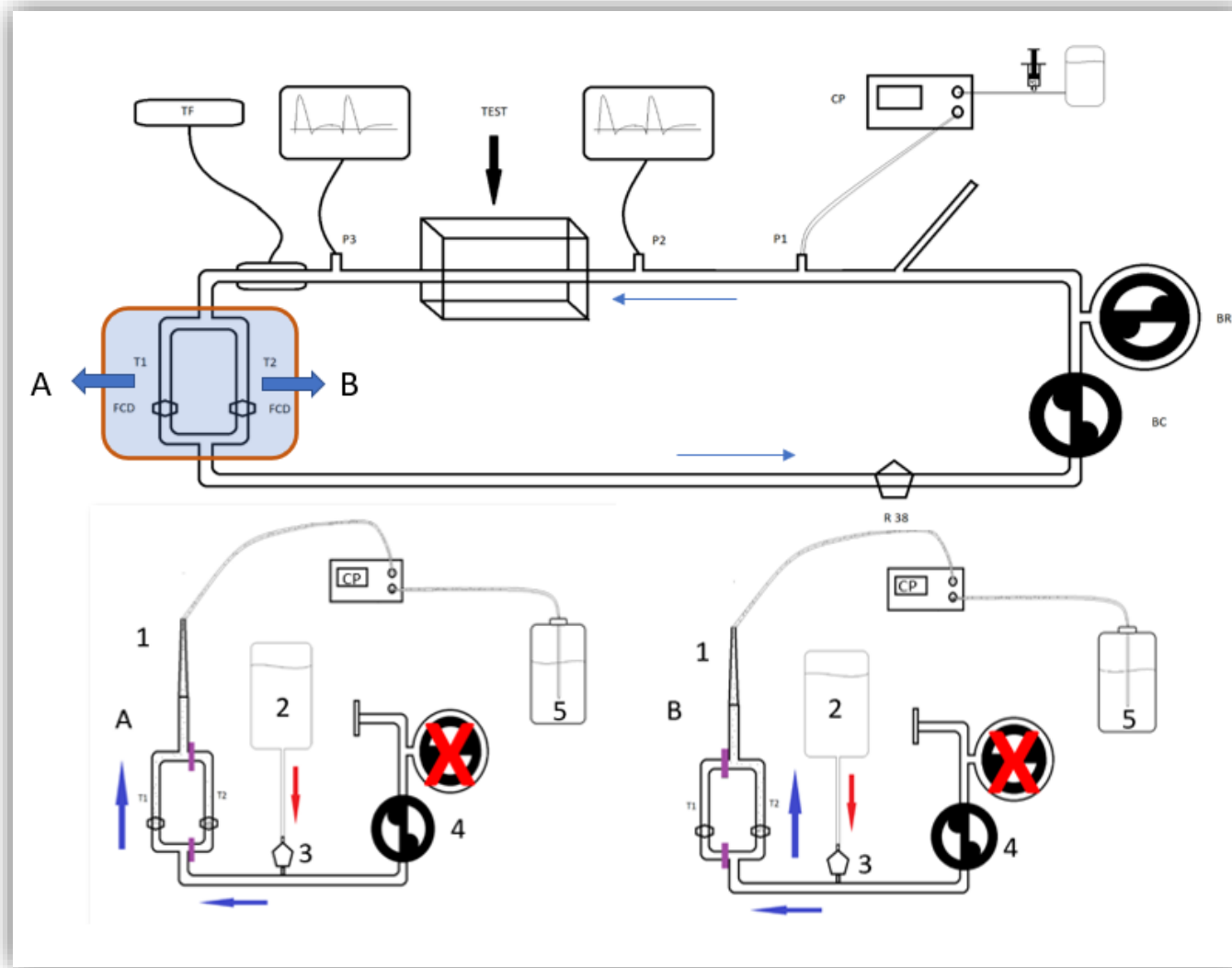


Figura 5.2. Sistema de recuperación de partículas de los segmentos T1 y T2. Una vez finalizado el experimento con las partículas secuestradas en los segmentos T1 (fase de despliegue del DPER) y T2 (fase de retirada del DPER) se extrajo cuidadosamente el doble circuito del modelo (recuadro azul) y se colocó de forma invertida para el lavado con SSF ultrafiltrado en un nuevo circuito permitiendo el paso al CP primero en T1 y luego en T2, finalmente también se contaron las retenidas en los FCD al microscopio. Arriba se observa el circuito de estudio con el doble circuito en un recuadro azul. Las flechas azules indican la dirección de flujo, A= circuito de recuperación de T1, B= circuito de recuperación de T2, 1= conexión a la entrada del CP, 2= SSF ultrafiltrado, 3= filtro arterial de 38 μm , 4= bomba centrífuga sin impulso de bomba de rodillo, 5= depósito de partículas detectadas, flecha roja= dirección de flujo del SSF ultrafiltrado, CP= contador de partículas, DPER= dispositivo de protección embólica de red, SSF= suero salino fisiológico, FCD= filtro de control distal. Los detalles del modelo completo se encuentran en materiales y métodos.

5.3. Flujo, presión y resistencia

La estabilidad de los parámetros de presión y flujo en las mediciones basales (varianza = 0) demostró que nuestro modelo hemodinámico *in vitro* es una herramienta adecuada para el análisis del comportamiento hemodinámico de dispositivos endovasculares.

El conocimiento de los cambios hemodinámicos es fundamental para entender lo que ocurre cuando se coloca un DPEr, provocando una resistencia al flujo debido a su diseño, que será aún más pronunciada con la presencia de material embólico, pudiendo incluso obstruir el conducto, y de esta forma, poner a prueba la tolerancia cerebral al disminuir la perfusión durante el procedimiento.

Hay que resaltar que no en todos los experimentos se ha considerado la medición de flujo y presión inmediatamente distal a la localización del DPEr, como hemos comprobado al analizar los circuitos que aparecen en sus publicaciones. En los ensayos preliminares observamos que existían cambios en el ΔP a medida que el sensor se alejaba de la zona donde estaba colocado el dispositivo. Esto se debía a que, al tratarse de un circuito cerrado, la PM se recuperaba progresivamente hasta su valor basal cuanto más se alejaba del mismo y más se acercaba a las bombas centrífuga y de rodillo. Del mismo modo, la relación flujo/presión cuando se colocó el sensor inmediatamente distal al filtro fue de 0,97 (la caída del flujo fue prácticamente proporcional a la caída de presión) mientras que, cuando se realizó con un sensor a una distancia 100 cm, disminuyó a 0,52.

El análisis del ΔP , cambios de flujo y resistencias se puede hacer de forma conjunta ya que, por razones físicas sus resultados están estrechamente relacionados: a mayor resistencia, mayor ΔP , y menor F; este fenómeno se acentuó tras la captura. De forma global, todos los DPEr desplegados generaron una caída de flujo del $16,62\% \pm 11\%$, con un ΔP promedio de $15,35 \text{ mmHg} \pm 9,25 \text{ mmHg}$ y aumento de resistencias de $3,28 \text{ URP} \pm 1,98 \text{ URP}$.

En el experimento, tras colocar el dispositivo vacío, se encontró un mayor ΔP y resistencias para el DPEr1 seguido del DPEr4, DPEr3 y DPEr2 en ese orden. El DPEr2 no

sufrió ninguna modificación de flujo. El DPER1 (URP $5,42 \pm 0,25$) presentó la mayor resistencia al flujo como ya había sido referido anteriormente por otros autores^{68,122,126}. El DPER4 fue el siguiente con mayor resistencia, probablemente también relacionado con su baja porosidad, aunque pueden influir la mayor superficie total y volumen que en el DPER1. El caso del DPER2 (URP $0,84 \pm 0$) es singular, ya que al tener un tamaño variable de poro (70-500 μm) permite mantener el flujo con una menor resistencia ($p < 0,001$). Esta observación también ha sido mencionada anteriormente bajo distintas condiciones de flujo^{67,68,126,129}. El DPER3 parece tener un buen equilibrio entre porosidad y resistencia (URP $2,59 \pm 0,2$). Estos resultados reafirman al DPER2 como el dispositivo que mejor permite el paso de fluido y el DPER1 como el que ofrece mayor resistencia por sí mismo, estos hallazgos ya habían sido observados de forma comparativa por otros investigadores^{67,127}.

Los DPER vacíos se estudiaron también en ausencia del FCD distal para valorar su influencia en la presión, flujo y resistencia. Se encontraron similares resultados a nuestra publicación previa en cuanto a diferencias entre modelos¹²², pero con una ligera modificación en los valores en el ΔP , diferencia de flujo y resistencia. Estos cambios explican que cualquier escenario con distinto flujo o PM afectará a los valores, como ocurre con los datos presentados por otros autores^{67,68,126,127,129}.

Tras la inyección de microesferas, el flujo y PM disminuyeron, con diferencias significativas entre todos los modelos, a la vez que aumentó la resistencia. El mayor ΔP y resistencia fue para el DPER4, seguido del DPER1, DPER3 y DPER2 en ese orden. Estas modificaciones dependieron de la saturación de los poros o espacios vacíos. El DPER2, por su arquitectura y mayor porosidad, fue el que mayor flujo mantuvo con una caída solo del $2,14\% \pm 0,44\%$. El menor flujo fue para el DPER4, con una caída de hasta un $80,89\% \pm 2,5\%$. Esto significa que el DPER4 en estas condiciones es el que mayor riesgo tiene de obstrucción de flujo. Existe la posibilidad de que el incremento de resistencia del DPER4 con respecto al DPER1, sea porque al tener este último una menor porosidad, menor volumen y estructura más rígida, se sature de forma precoz desviando el flujo alrededor del anillo (canalización externa). Además, este hecho podría estar potenciado por el ΔP y la expansión pulsátil del tubo de silastic®. El DPER4 capturó un mayor número

de partículas, lo que obstruyó prácticamente todos los poros disminuyendo el flujo distal al mismo casi totalmente y generando una mayor caída de presión en comparación al resto. En el caso del DPER3, éste permitió un moderado paso de flujo, a pesar de la inyección, con un ΔP del $29,47\% \pm 1,3\%$. Probablemente, esto se debió a su diseño con un fondo de saco que permite atraparlas mientras mantiene su porosidad en el resto de la membrana. Por otro lado, la importante pérdida de partículas sugiere que también existió un mecanismo de canalización externa. En el caso del DPER2, el mantenimiento del flujo se debió a sus espacios de elevado tamaño que le permitieron mantener un gran porcentaje de porosidad durante el experimento. Por el contrario, la canalización externa no pudo ser evaluada en este dispositivo, puesto que, a diferencia del resto, las microesferas fugaron sobre todo por su interior. Si bien la disminución de flujo tras la inyección de partículas era un fenómeno esperado para todos los DPER por el aumento de la resistencia, dependiendo del modelo utilizado la caída del flujo osciló entre el 2% y 80%. El DPER4 demostró una drástica caída del flujo siendo la del DPER2 mínima, con diferencias significativas entre todos los modelos (DPER4: $80,89\% \pm 4,04\%$, DPER1: $49,11\% \pm 2,87\%$, DPER3: $30,71\% \pm 1,87\%$ y DPER2: $2,14\% \pm 0,44\%$; $p < 0,001$), estas diferencias podrían explicarse por las características individuales de sus diseños como se ha expuesto anteriormente.

No se observó obstrucción total del flujo total después de la inyección, a pesar de haber obtenido una importante caída del mismo, sobre todo para el DPER1 y DPER4. Este fenómeno de obstrucción de flujo se ha descrito para varios modelos. En una publicación con 175 ASC comparando el DPER3 y el DPER2, se observó obstrucción completa en un 10,5% vs 2,2% ($p = 0,03$) respectivamente¹³⁸. Otros autores mencionan la posibilidad de obstrucción de flujo para el DPER4 del 9,8% en 61 pacientes⁵⁹ y del 32,3% para el DPER1 en 68 pacientes¹³⁹. Una situación parecida es el vasoespasmó que puede aparecer como respuesta ante la agresión intimal del DPER y que se puede observar en la arteriografía como un adelgazamiento del vaso. Este hecho se ha descrito hasta en un 30,2 % de los casos con DPER3^{138,140}. En cualquier caso, este inconveniente se relacionó con el llenado del filtro y mejoró con la aspiración del mismo durante el procedimiento^{52,59,138-141}.

Por otra parte, cuando el flujo anterógrado de la ACI disminuye, la circulación colateral intracraneal y de ACE pueden igualar o superar estas presiones, llegando a detener o incluso invertir la dirección del flujo, tal como demostró Ohki T⁸, en su experimento al utilizar DPE-P en 10 pacientes, donde observó, además, que la presión crítica para dicha inversión de flujo en la ACI era de alrededor de 50 mmHg. Esto explicaría la elevada tasa de obstrucción observada en casos reales, debido a que el flujo en la ACI se detiene cuando el ΔP llega a un punto crítico.

En nuestra publicación reciente¹²², se utilizó el modelo de circuito previo al actual con distintos parámetros: flujo medio de 1L/min (16,66 mL/s) y presión media (PM) de 100 mmHg. Se colocó el DPEr en un tubo de silicona de 5,5 mm de diámetro interno sin baño de María. En estas condiciones los valores fueron máximos para el DPEr1, seguido del DPEr4 (ΔP 14,8 mmHg \pm 0,74; resistencia= 0,88 \pm 0,04 URP para el DPEr1 y ΔP 11,8 mmHg \pm 0,44 mmHg; resistencia = 0,70 \pm 0,02 URP para el DPEr4). Los DPEr 2 y DPEr3 tuvieron valores inferiores similares (ΔP 9,6 mmHg \pm 1,5 mmHg; resistencia= 0,57 \pm 0,08 URP y ΔP 9,6 mmHg \pm 0,54 mmHg; resistencia= 0,57 \pm 0,02 URP respectivamente). Se demostró además que el catéter portador ejercía una resistencia de 0,29 \pm 0,01 URP. Se postuló que las diferencias entre los dispositivos serían debidas, al menos en parte, a su distinto diseño. Los resultados obtenidos en el trabajo actual, se explicarían al haber utilizado un flujo menor y con una medición de presión más precisa inmediatamente distal al DPEr.

La resistencia de los DPEr ha sido analizada en modelos de bifurcación carotídea, pero en ellos se midió el ΔP entre la ACC y la ACI con tubos de distinto diámetro y, por tanto, distinto flujo y presión. Además, se simuló una estenosis de ACI añadiendo complejidad y variabilidad a las determinaciones^{67,68}.

En su primer experimento de resistencias en un modelo de bifurcación carotídea *in vitro*, Siewiorek y cols⁶⁷ utilizaron una carga de 5 mg con partículas de 200 μ m para todos los modelos estudiados y 300 μ m para el DPEr2 porque, según la casa comercial, este último tenía un tamaño de poro entre 70 y 200 μ m. De esta forma, todos estaban sometidos a condiciones de máxima eficacia por el tamaño las mismas. Se encontró una menor resistencia para el DPEr2 con un incremento del 3,5% con filtro vacío y 5,4 % con material embólico, valores algo superiores a nuestros resultados. El DPEr1 presentó la mayor

resistencia, con un incremento del 30,6% con filtro vacío respecto a la inicial, mientras que el *Rx Accunet (Guidant, Santa Clara, Estados Unidos)*, con poros de 115 μm , prácticamente obstruyó el flujo, con un aumento de resistencia del 82,2%, algo similar a lo ocurrido en nuestro experimento con el DPEr4. A pesar de las diferencias con respecto al presente trabajo en cuanto a los parámetros de resistencia, flujo y PM, la menor resistencia detectada para el DPEr2 y la mayor para el DPEr4, concuerda en líneas generales con nuestros hallazgos.

En un segundo experimento de resistencias, Siewiorek⁶⁸ analizó la razón de flujo^{vi} (R_f) de los DPEr con una carga de 5 mg y 10 mg. El DPEr2 mantuvo la menor reducción de flujo con 5 mg ($R_f=0,981$), mientras que el DPEr3 lo hizo con 10 mg ($R_f=0,918$). La inyección de carga influyó menos en el DPEr3 comparado con el resto. Un hallazgo similar al detectado por nosotros y que refleja una buena tolerancia del DPEr3. Sorprende que en el caso del DPEr2, tras la inyección de partículas el flujo disminuyó de 1,9% a 12,1% y la resistencia subió de 10,1% a 33%, unos valores superiores comparados con otros autores y con nuestros hallazgos. Este resultado, menos favorable para el DPEr2 con respecto al DPEr3, probablemente se debió a que no se consideró la resistencia generada por las partículas perdidas durante el despliegue e impactadas en el FCD. Conviene enfatizar que, en nuestro caso, observamos que la medición real debía realizarse con un FCD limpio, pues es evidente que la impactación de partículas altera sus resultados. En resumen, las diferencias entre los hallazgos de Siewiorek y los nuestros se explicarían por el método de medición del ΔP , el uso del modelo de bifurcación carotídea con tubos de distinto diámetro, los diferentes parámetros de flujo y presión, la falta de estabilidad de PM y flujo y la medición probablemente sesgada con un FCD contaminado por microesferas impactadas.

En cuanto a su forma, los DPEr de tipo cono simétrico (vértice central) tuvieron una resistencia superior con respecto a los asimétricos. Este hallazgo podría ir a favor de la importancia de la interrupción del flujo laminar central, generando una mayor

^{vi} La razón de flujo es el cociente entre el flujo inicial y el flujo distal al DPEr.

turbulencia y pérdida de energía que el para-central. Los filtros simétricos (DPEr1 y DPEr4), por un lado, y los asimétricos (DPEr2 y DPEr3), por otro, comparten algunas características aparte de la ubicación de su eje, y algunas diferencias en cuanto a porosidad, oblicuidad del anillo y conexión con la guía. Si analizamos estas 2 formas de forma separada encontraremos diferencias, pero también de forma individual. Entre los simétricos, el DPEr4 destaca por su mayor resistencia tras la inyección y, en el caso de los asimétricos, el DPEr2 por su muy baja resistencia y elevada porosidad. Estos factores pueden enmascarar los resultados por parejas. De igual manera, al analizar filtros de membrana y de malla (solo el DPEr2) se encontrarían diferencias debido a la baja porosidad del último.

El DPEr3 vacío demostró tener una resistencia intermedia (URP $2,63 \pm 0,2$) con la mejor tolerancia tras la captura (resistencia= $7,03 \pm 0,19$ URP vs $9,06 \pm 0,12$ URP; $p < 0,001$). Nuestra hipótesis es que estas características diferenciales en su comportamiento se deben, en parte, a su mayor porosidad, mayor volumen y su estructura con una cúpula en forma de saco, como ya se ha comentado anteriormente. Con este dispositivo encontramos la mayor dispersión en las pérdidas, con un rango entre 116 y 617; de hecho, en 2 de 10 mediciones se perdieron más de 500. Este efecto podría explicarse por una peor adaptación ejercida por la tensión de la guía, capaz de generar un canal entre el anillo y la pared, fenómeno constatado por otros autores¹¹.

Por otra parte, al retirar el DPEr ocurre de forma inevitable una movilización del dispositivo con compresión del anillo hasta que es introducido por completo en su catéter de recuperación. Estos movimientos contribuyen a la pérdida de microesferas.

Tal y como se puede observar en la tabla 5.2, a pesar de la variabilidad del valor de los parámetros de presión y flujo utilizados, en la mayoría de las publicaciones se demuestra que, en ausencia de carga, los DPEr que presentan la mayor resistencia son el DPEr1 y DPEr4 y la menor el DPEr2 y DPEr3^{68,122,126}. Con la finalidad de poder evaluar el comportamiento y eficacia real de éstos en los distintos escenarios endovasculares, creemos que hacen falta consensuar mejor estos parámetros.

Autor	Año, revista	Tipo de Fluido	Flujo PM	CD	DPE	#R	MR	Resultados
Hendriks J ¹²⁹	2006, J Endovasc Ther	Imitación sangre	200 mL/m 70 mmHg	Tubo silicona 5 mm	4 tipos de DPEr	20	ΔP, VF	El DPEr2 tipo malla (1,65 ± 0,49 mmHg) tuvo menor ΔP que los de membrana (6,88 ± 2,62; p < 0,001)
Siewiorek GM ⁶⁷	2007, J Endovasc Ther	Agua + glicerol	737 L/min 80-100 mmHg	Tubo silicona, BC 6,35 mm, estenosis simétrica ACI 70%	5 tipos de DPEr	10	ΔP, VF, R en mmHg/L·min ⁻¹ con partículas	Menor ΔP para el DPEr2, mayor flujo y menor resistencia. DPEr1 mayor ΔP. Mayor resistencia para Accunet. Migración de DPEr4
Siewiorek GM ⁶⁸	2008, JVIR	Agua + glicerol	738 L/min 97 mmHg	Tubo silicona BC 6,35 mm, estenosis simétrica ACI 70%	4 tipos de DPEr	10	ΔP, VF, R en (mmHg/L·min ⁻¹) con partículas	Incremento de ΔP 8-15% con partículas para el DPEr2, junto al DPEr3 menor disminución de flujo y menor resistencia
Kurzahls A ¹²⁶	2016, Biomed Eng Biomed Tech	Agua	942 L/min no refiere	Tubo silicona 5 mm	4 tipos de DPEr, 1 tipo nido	1	ΔP en mbar	ΔP para el DPEr1 de 180 mbar, DPEr4 130 mbar con 450 mL/min
Sánchez-Nevárez MI ¹²²	2020, Angiología	SS	1 L/min 100 mmHg	Tubo silicona 5,5 mm	4 tipos de DPEr	10	ΔP, VF, R en URP	Mayor resistencia con el DPEr1 (0,88 URP), menor resistencia con el DPEr2 y DPEr3 (0,57 URP) p= 0,041

Tabla 5.2. Estudios in vitro de resistencia al flujo en los DPE. RD= repeticiones por dispositivo, CD= continente del dispositivo, MR= medición del resultado, SS= suero salino, DPE= dispositivo de protección embólica, ΔP= gradiente de presión, VF= variación de flujo, R= resistencia, #R= repeticiones por dispositivo, BC= bifurcación carotídea, URP= unidad de resistencia periférica.

5.4. Eficacia

El presente trabajo se diseñó para conseguir las mejores condiciones de eficacia en todos los modelos. La adecuación de la partícula con un tamaño superior al del poro del DPER ha sido sugerida por varios autores. Sin embargo, las condiciones de número y tamaño han sido muy variadas^{67,125,127} (tabla 5.3).

De hecho, en la mayor parte de filtros, las pérdidas en la fase de captura (T1) tuvo lugar por un fenómeno de canalización externa, es decir por falta de adaptación del anillo al tubo de silicona, causando el paso de microesferas entre la pared del conducto y el DPER. Esto puede ocurrir por un defecto del dispositivo en sí, y puede ser agravado por los movimientos generados por la onda sistólico-diafólica, por el ΔP o deterioro de la membrana o red. Este fenómeno es mayor para los DPER de membrana (DPER-m): DPER1, DPER3 y DPER4. El DPER2 tiene unas características especiales con unos espacios que, aunque según la descripción de la casa comercial miden entre 70 y 200 μm , en nuestro laboratorio encontramos espacios romboidales de hasta de 500 μm con el DPER expandido; por otro lado, la porosidad de este dispositivo para espacios $\geq 140 \mu\text{m}$ es desconocida. Esta estructura del DPER 2 es probablemente la causa de su menor eficacia, su menor resistencia al flujo y pérdidas durante la recuperación.

Müller Hülsbeck y cols publicaron varios experimentos *in vitro* utilizando un mismo modelo de circuito abierto con control de flujo ($\approx 700 \text{ mL/min}$) y presión media ($\approx 80 \text{ mmHg}$) para estudiar la eficacia de los filtros endovasculares en un conducto de 5 mm de diámetro interno. Además, utilizaron material sintético con una carga aproximada de entre 5 y 6 mg y micro fragmentos obtenidos a partir de placa carotídea humana^{11,124,127,142}. Todas las partículas eran mayores que el poro de los DPER evaluados. En su primer análisis con fragmentos de alcohol de polivinilo (PVA) $\geq 150 \mu\text{m}$ asimétricos observaron una eficacia de $91\% \pm 6\%$ con el DPER1¹²⁴. En un segundo experimento, con una carga de 6 mg de fragmentos de placa carotídea con tamaño entre 500 y 1500 μm , encontraron una eficacia del 98,7% para el DPER3 y 95,6% para el DPER1, seguido de otros DPER actualmente no disponibles, tales como el *NeuroShield (MedNova Ltd.,*

Galway Irlanda) o el TRAP (Microvena, White Bear Lake, Estados Unidos) con tasas de eficacia similares¹¹. En un nuevo experimento utilizó 5 mg de PVA entre 150 y 1000 μm y observó una eficacia parecida (DPER1: 91,97%, DPER3: 97,42%). Posteriormente, comparó los resultados de los 2 trabajos anteriores con un modelo de stent recubierto de membrana porosa *MembraX* (AorTech Biomaterials, Mulgrave, Australia) con el cual se realizaba una liberación del stent en 2 tiempos. Inicialmente se abría la porción distal del stent, de manera que su membrana porosa hacía de tamiz permitiendo el paso de flujo, luego se liberaba completamente, atrapando los fragmentos en el tubo. Para fragmentos de pequeño tamaño este dispositivo tuvo una Ec de 97,14%.

Hay que considerar que estos experimentos se realizaron con una menor carga y un tamaño superior al nuestro, lo cual podría explicar parcialmente las diferencias encontradas.

Kurzahls A y cols. analizaron la eficacia de los DPER inyectando microesferas de poliestireno de 150 μm en un circuito cerrado con un tubo de 5 mm. Encontraron una eficacia muy distinta entre modelos (DPER1: 30%, DPER3: 100%, *Rx Accunet*: 66%, *Fibernet*^{vii} [Lumen Biomedical, Plymouth, MN, USA]: 99% y DPER4: 68%)¹²⁵. Cuando se repitió la prueba con un tubo de sección ovalada (diámetro interno 4 mm), la eficacia disminuyó en todos los dispositivos analizados (DPER1: 21%, DPER3: 78%, y DPER4: 56%). Los resultados del DPER1, sugieren una peor adaptación en comparación con el resto, mientras que el DPER3 demostró una mejor adaptación a pesar de la deformación del tubo.

Por otra parte, Finol EA y cols⁷¹, en 2008, demostraron que el principal factor para la pérdida de material embólico era la mala adaptación de su anillo. Los autores compararon eficacia y adaptabilidad de 3 DPER-m con tubos de silicona de 5, 5,5 y 6 mm de diámetro. Entre los comparados estaban el DPER1 y DPER3. Utilizó microesferas entre

^{vii} El *Fibernet* es otro tipo de DPE-D que no es de red, se compone de fibras entrecruzadas tipo nido y es capaz de retener partículas de hasta 40 μm ¹⁵².

297 y 1.000 μm (media 649 μm), inyectando alrededor de 44 a 71 partículas por prueba. Se observó una eficacia dependiente del diámetro del anillo. En el caso del DPER1 la Ec descendió de 92,5% a 85,8%, al igual que para el *Rx Accunet* (Abbott® Vascular, Santa Clara, Estados Unidos); sin embargo, para el DPER3 fue similar en diámetros de 5 y 5,5 mm (99% y 99,4% respectivamente). Con este último no se realizó el experimento con 6 mm por estar fuera de su perfil. Al aumentar el diámetro interno del tubo, el porcentaje de fuga para el DPER1 se incrementó de un 7,5% hasta 14,2%, en cambio, con el DPER3 no se modificó, probablemente por una mejor adaptación para el DPER3.

En el mismo trabajo, se realizaron fotografías coronales del tubo de 5,5 con el filtro introducido, encontrando un menor acoplamiento para el DPER1 con un área expuesta de 4,2%. En el caso del DPER4 la fuga fue muy escasa (2,16%), lo cual demuestra su mejor acoplamiento y tolerancia a pesar del ΔP que genera. El DPER2 exhibió la mayor tasa de fuga, pero en este caso la causa principal fue el tamaño de los espacios. Se postuló que la diferencia en los resultados se debía a su adaptabilidad al diámetro del conducto, afectando sobre todo al DPER1. Para su investigación utilizó un número menor de partículas de material embólico (entre 47 y 75 por prueba) con un tamaño superior a los 140 μm , lo cual explicaría en parte la diferencia de resultados con respecto a los nuestros. Otro detalle a considerar en las investigaciones de otros autores es que no se tuvo en cuenta que el anillo de nitinol debía estar a 37° para preservar su forma y asegurar su correcta adaptación a la pared. A esa mala adaptación del anillo del DPER al tubo de silicona pudo haber contribuido, además, el flujo pulsátil con una presión diferencial que ascendió a $38,3 \pm 1,40$ mmHg para el DPER1 después de la inyección. En nuestro caso, aunque el diámetro interno de 5,5 mm, fue válido para todos los dispositivos, estaba en el límite superior para el DPER1 y DPER3 y pudo haber influido en los resultados.

Entre 2007 y 2009 Siewiorek GM y cols realizaron 3 experimentos más para evaluar la eficacia de los DPER con un modelo de circuito cerrado con una bifurcación carotídea de silicona, simulando una estenosis del 70%, con presión y flujo controlado y utilizando una mezcla de glicerol para imitar la viscosidad sanguínea (3,6 a 4 cP). En el primero de ellos⁶⁷, usaron microesferas de 200 μm para los DPER, excepto para el DPER2, en el que utilizaron partículas de 300 μm . Encontró el peor resultado con el DPER1, con una

pérdida durante la retirada del 36,3% ($E_c = 63,7\%$), mientras que el DPER2 solo perdió el 0,06% ($E_c = 99,4\%$) con un tamaño de 300 μm , ascendiendo al 48,3%, ($E_c = 51,7\%$) cuando se usaron las de 200 μm . En nuestro caso, para el DPER2 el porcentaje de fuga fue el más alto (66,76%) y el más bajo para el DPER4 (4,16%), la explicación a este resultado sería el menor tamaño de nuestro material embólico, permitiendo una mayor fuga para el DPER2 y una mejor retención y capacidad de recuperación para el DPER4. En su experimento, el DPER3 tuvo un porcentaje de fuga del 3,9%, muy inferior a nuestro resultado (21,33%), posiblemente estas diferencias se deben a una nuestra mayor carga y, probablemente, a una peor adaptación del anillo. Además, otro factor importante es que los FCD de 40 μm fueron sustituidos al final de la fase de captación, con lo cual es posible que ciertas partículas no pudiesen ser detectadas, puesto que sabemos, por nuestra experiencia, que las esferas de poliestireno no impactan en los FCD y tienden a precipitarse al detener el flujo. Además, se asumió que la inyección era de 5 mg, sin considerar aquellas que iban a la carótida externa (ACE) y las residuales de la jeringa⁶⁷, por lo que por la ACI pasaría un número inferior.

En un segundo experimento, se utilizó la misma fórmula de microesferas de 200 μm , excepto para el DPER2 que fue de 300 μm , en cargas de 5 y 10 mg. Además, se empleó el mismo sistema de sustitución de FCD de 40 μm . Se consiguió una eficacia mucho mayor para el DPER2 (99,4% con 5 mg y 98,4% con 10 mg) y menor para el DPER4 (71,7% con 5 mg y de 51,6% con 10 mg). En este caso se observó una relación entre la cantidad de la carga inyectada y disminución de la eficacia. Al mismo tiempo, se utilizó un número considerablemente menor de microesferas (511 de 200 μm y 151 de 300 micras frente a 1640 de promedio en el nuestro). Al igual que en el experimento anterior, el hecho de detener el flujo para reemplazar el FCD creemos que generó una subestimación del número de partículas detectado⁶⁸.

En el tercer ensayo utilizó un flujo pulsátil para simular una impedancia similar a la que se genera en la ACC con un flujo de 360 mL/min y PM de 59 mmHg. Empleó microesferas con tamaño entre 40 a 900 μm clasificadas en 3 grupos con tamaños entre 40 y 900 μm . En este caso encontró una eficacia significativamente inferior para el DPER2 (78,1%)

comparada con el resto (DPER3 98,1%, Rx Accunet 99,4% y Fibernet^{viii} de 94,2%). Siguiendo el mismo modelo de experiencias anteriores, realizó la sustitución de FCD deteniendo el flujo, por lo que es de esperar la separación de las microesferas del FCD infraestimando su número en el momento de la medición. Además, el glicerol utilizado para simular la densidad sanguínea pudo disminuir la permeabilidad del DPER y aumentar su adherencia al mismo, lo cual explicaría la elevada eficacia obtenida con un tamaño de material embólico entre 40 y 120 μm . Los autores no especificaron la distribución de los diámetros, aunque es evidente que aquellas con un tamaño menor al poro debían escapar al DPER. Para microesferas pequeñas, el DPER2 tuvo una eficacia del 70,8%. Para las medianas y grandes la eficacia fue del 99,99% para todos los dispositivos incluido el DPER2⁶⁹. Evidentemente la masa y el tamaño influyeron en la eficacia^{66,68}.

Otra observación importante a considerar con respecto a publicaciones previas, es que el DPER4 cambió a partir de 2008 el tamaño del poro bajando de 140 μm al actual de 120 μm ¹⁴³, además aumentó su superficie de membrana para mejorar la eficacia a fragmentos de menor tamaño mejorando su porosidad. Por otro lado, el DPER3 parece tener un buen equilibrio en porosidad, resistencia y eficacia, como sugieren los resultados referidos, incluido el aquí presentado.

Por otro lado, Rapp J¹³¹, en un modelo de placa carotídea humana montado en el interior de una prótesis de PTFe comparó la eficacia entre DPE-D y DPE-P. Observó una eficacia baja para todos los DPE-P: MoMa^{ix} (Invatec, Roncadelle, Italy) 44,2% y PAES (*Parodi Antiembolism System*) 54,9%, siendo para los DPER del 51,4% sin encontrar diferencias significativas entre ambos diseños, probablemente debido al escaso número de pruebas y que en el caso de los DPER se utilizaron varios modelos. Un resumen de estos experimentos, ordenados cronológicamente se presentan en la tabla 5.3.

^{viii} Filtro tipo nido.

^{ix} Actualmente Medtronic®, Estados Unidos.

Autor	Año	Tipo de partícula, número o masa, tamaño	Conducto	DPE	CC	#R	Medición de resultado	Resultados
Ohki T ⁶³	1998	Placa carotídea, 26 p. en promedio, de 97 a 357 µm	Placa > 90% cubierta de PTFE 5 mm	1 DPEr	No	8	CM de partículas filtradas en 130 µm	Ec 88%
Müller-Hülsbeck S ¹²⁴	2002	PVA Contour® 5,3 mg, de 150 a 1.000 µm	Bifurcación carotídea de silicona, 5 mm	1 DPEr y 1 DPE-DB + A	Si	10	Peso de p. capturadas en FCD 100 µm	DPEr1 sin A Ec 94,82%, con A 96,8%, DPE-DB Ec sin A 93%, con A 94,9%; p < 0,001
Müller-Hülsbeck S ¹¹	2002	Placa carotídea, 8 a 12 p., 6 mg, de 500 a 1500 µm	Bifurcación carotídea de silicona, 5 mm	4 DPEr	Si	10	Peso y CM de p. capturadas en FCD de 100 µm desecadas a 37 °C	Porcentaje de pérdida DPEr3 0,8%, NS 0,05%, TRAP 2,6%, DPEr1 4,4%
Müller-Hülsbeck S ¹²⁷	2003	PVA Contour® 5,3 mg de 150 a 1.000 µm	Bifurcación carotídea de silicona, 5 mm	4 DPEr y DPE-DB	Si	10	Peso de p. capturadas en FCD de 100 µm desecadas 4 días a 20 °C	El DPE-DB aumenta embolización en ACE, NS: el más efectivo Ec 96,5%, DPEr3 Ec 95%, DPEr1 Ec 88%. La Ec del DPEr3 mejoró al disminuir la tensión de guía
Müller-Hülsbeck S ⁶⁵	2004	PVA Contour®, 5,1 mg de 150 a 1.000 µm	Bifurcación carotídea de silicona, 5 mm	4 DPEr, 1 DPE-DB y 1 SMP	Si	10	Peso de p. capturadas en FCD de 100 µm desecadas 4 días a 20 °C	El SMP retuvo el mayor porcentaje de partículas 97,1% (p < 0,05)
Finol EA ¹²⁸	2005	Microesferas, entre 7,22 y 11,52 mg, de 297 a 1000 µm	Tubos de silicona de 5, 5.5 y 6 mm	3 DPEr	Si	15	Peso y CM de p. capturadas en FCD-11 y FCD-2 NT, desecadas a 37 °C	DPEr1 Ec de 91,92% en 5mm, 88,17% en 5,5 mm y 83, 27% en 6 mm. Para DPEr3 Ec de 98,93%, en 5 mm y 98,99% para 6 mm. Peor adaptación del DPEr1
Siewiorek GM ⁶⁷	2007	Microesferas de polímero teñidas, 5 mg, 300 µm para DPEr2 y el resto 200 µm	Bifurcación carotídea de silicona, estenosis ACI 70%, ND	5 DPEr	Si	10	CM de p. capturadas en FCD 40 µm, cálculo de masa mediante fórmula	Menor Ec DPEr1 63,7% (p < 0,05), DPEr2 más eficaz con 300 µm (99,4%; p < 0,05), Menor pérdida de p. durante retirada para DPEr3 (0,45%)
Siewiorek GM ⁶⁸	2008	Microesferas de polímero, 5 y 10 mg, 300 µm para DPEr2 y 200 µm el resto	Bifurcación carotídea de silicona, estenosis ACI 70%, ND	4 DPEr	Si	10	CM de p. capturadas en FCD 40 µm, cálculo de masa mediante fórmula, estudio de superficie por imagen	La Ec disminuyó con el aumento de carga en todos los DPEr, Mayor Ec para el DPEr2 98,4% con p. de 300 µm, peor resultado para el DPEr4
Finol EA ⁷¹	2008	Microesferas poliestireno y divinilbenceno, entre 7,22 y 11,52 mg de 297 a 1000 µm	Tubo Tecoflex® 5-5, y 6 mm con geometría sinusoidal a 35°	3 DPEr	Si	5	Peso de p. capturadas FCD de 40 µm desecadas a 37 °C, estudio de superficie por imagen	Ec para Acc 99,8%, DPEr3 99,4%, DPEr1 89,1% para 5,5 mm. La adaptación del DPEr1 es inferior en este modelo, descarta la influencia del diámetro del tubo

Siewiorek GM⁶⁹	2009	Microesferas cloruro de polivinilo, 40 a 900 p. en 3 rangos 40-120, 300-500 y 700-900 µm	Bifurcación carotídea de silicona, estenosis ACI 70%, ND	3 DPEr y 1 DPE-n	Si	10	CM de p. capturadas FCD de 40 µm	Mayor Ec Acc 99,4%, DPEr2 peor Ec 78,1% (p< 0,001)
Rapp JH¹³¹	2009	Placa carotídea, desde 60 µm a > 1 mm	PTFe 5 y 6 mm con placa carotídea incorporada	5 DPEr y 2 DPE-P	No	2- 3	CM de fragmentos mayores a 60 µm obtenidos con filtro celular	Mejor Ec con 5 mm (p< 0,001), baja eficacia para todos los DPE por debajo del 50%
Charalambous N¹⁴⁴	2009	PVA Contour®, 500 p. de 150 a 250 µm, 200 p. de 250 a 355 µm, 80 p. de 710 a 1.000 µm	Bifurcación carotídea Tubo silicona 5 mm	2 DPEr	Si	10	Peso de p. capturadas por FCD 100 µm, número aproximado mediante fórmula, p. desecadas a 20 °C	Mayor Ec Acc 93,2% (p< 0,05) para p. < 250 µm, no diferencias con ≥ 250 µm
Kurzahls A¹²⁵	2017	Microesferas de poliestireno, reservorio de entre 2000 y 4000 p. de 150 µm	Tubo silicona 5 mm y deformación oval 4 mm	4 DPEr y 1 DPE-n	Si	1	Detección de p. capturadas en FCD-1 y FCD-2 de 40 µm mediante contador de p. láser	Mayor Ec DPEr3 100%, peor Acc 66%. Con deformación oval disminuye la Ec

Tabla 5.3. Estudios in vitro de eficacia. CC= carga de inyección controlada, p.=partícula, DPE= dispositivo de protección embólica, DPEr= DPE de red, DPE-P= DPE proximal, DPE-n= DPE tipo nido, DPE-DB= dispositivo de protección embólica distal con balón y aspiración, PVA= polivinil alcohol, A= aspiración, NS= filtro Neuroshield, , SMP= stent de membrana porosa, CM conteo al microscopio, Acc= filtro Accunet, FCD= filtro de control distal, FCD-1= filtro de control distal para fase de captura, FCD-2= filtro de control distal para fase de retirada, NE= no menciona tamaño, ND= no diámetro especificado.

Ningún sistema de recuperación del DPER ha demostrado seguridad total. En los trabajos de Siewiorek y cols también analizaron el porcentaje de partículas perdidas durante su recuperación. En su primer experimento calcularon de forma indirecta el material embólico remanente antes de su retirada y observaron un porcentaje de pérdidas (equivalente a nuestra variable fracción de pérdida) muy superior para el DPER1 (59,5%) en comparación con los restantes modelos (DPER2: 0,55%, DPER3: 0,45%, *Rx Accunet*: 2,9% y DPER4: 2,8%)⁶⁷. En un segundo experimento⁶⁸, en el cual no se utilizó el DPER1, encontró un mayor porcentaje de pérdida para el DPER4 (13,6%) comparado con el resto, sobre todo cuando se aumentó la carga inyectada. Este fenómeno también ocurrió con los otros dispositivos (DPER2: 0,55% con 5 mg y 0,3% con 10 mg; DPER3: 0,45% con 5 mg y 2,4% con 10 mg; *Rx Accunet* :1,8% con 5mg y 4,1% con 10 mg; DPER4: 1,1% con 5 mg y 13,6% con 10 mg).

Existen algunos detalles que podrían justificar en cierta medida estos resultados. Un número menor de carga con un mayor tamaño de las partículas favorecen la capacidad de retención con el catéter de recuperación. Además, el proceso de cambio de FCD durante el experimento pudo alterar los valores, debido a la dispersión de las mismas en el segmento de tubo que le precede, de manera que, a pesar del lavado del FCD de 40 μm , no conseguiría detectar todo el material microembólico perdido. Por otro lado, tal como refieren los autores, y detectado en nuestra experiencia inicial, el glicerol se queda impregnado en los FCD dificultando una estimación real de su masa. Por este motivo, en su segundo experimento contaron al microscopio las esferas, en lugar de pesarlas, calculando su masa a partir de su número, diámetro y volumen. Otra posible causa de estas diferencias podría ser una mala técnica de retirada, a pesar de seguir las recomendaciones del fabricante. En nuestro caso, también el contenido se calculó a partir de la diferencia entre la carga inicial y las pérdidas en T1. Sin embargo, la detección de esferas perdidas en T1 se realizó en un segmento de 20 cm entre el clamp y el FCD, por lo que creemos que nuestro método permitió una medición más exacta y fiable.

Las microesferas perdidas durante la retirada en el experimento de Kurzhals A y cols¹²⁵ fue globalmente menor del 10%, aunque con valores superiores a este valor para el *Fibernet* y hasta un 30% para el DPER4, según la estimación que se deduce de la gráfica

correspondiente, ya que no se aportan los valores concretos. Cuando se repitió la prueba deformando el tubo para conseguir una forma ovalada de su luz (diámetro menor de 4 mm) la pérdida fue de un 25%, siendo mayor para el DPER1 y DPER4. Para los autores, el dispositivo con mejor adaptabilidad a un vaso con una sección de estas características fue el DPER3. El hecho de haber detenido el flujo para retirar el FCD, posiblemente condicionó su resultado sobreestimando su valor como hemos explicado previamente.

Nuestro porcentaje de pérdida de partículas durante la retirada del DPER fue elevado para todos los DPER. El cálculo de la fracción de recuperación se realizó a partir de las retenidas en el filtro. Cada DPER partió de una carga remanente distinta y, por tanto, su comparación es relativa (tabla 5.4). De forma global, nuestro porcentaje de pérdidas fue del $36,08\% \pm 6,37\%$.

La **fracción de partículas** fugadas durante la retirada, con respecto a las retenidas, también nos aporta información sobre la eficacia de recuperación (tabla 5.4). Sin embargo, depende en gran medida de la cantidad recuperada. Así, la fracción de fuga del DPER2 fue la más alta ($0,58 \pm 0,11$), seguido de cerca por el DPER1 ($0,45 \pm 0,08$; $p = 0,190$), y mucho menor para los DPER3 y DPER4 ($20,97 \pm 6,99$ y $21,02 \pm 4,18$, respectivamente; $p = 0,99$).

	DPER1	DPER2	DPER3	DPER4	Total
Post inyección (T1)					
P_iny (n_carga_140)	1.907,40 ± 149,73	1.732 ± 153	1.668 ± 386	1.743 ± 199	1.760,05 ± 90,49
P_perd (T1_nt_140)	692,80 ± 62	1158 ± 116	640,10 ± 190,50	37 ± 13	563,08 ± 136,14
R_perd % (100- ec_140)	36,61 ± 3,21	66,76 ± 2,89	21,33 ± 4,03	2,16 ± 0,81	31,71 ± 7,55
Durante retirada (T2)					
P_rec (npr1_140)	1.214,60 ± 140,30	573,90 ± 65,19	1.302,60 ± 140,22	1.706,30 ± 197,93	1.199,35 ± 145,02
P_perd_ret (npf-140)	538,10 ± 110	318 ± 48	275,20 ± 100,48	362,10 ± 97,71	373,40 ± 54,37
R_perd_ret % (frac_npf_140)	44,63 ± 8,32	57,71 ± 11,36	20,97 ± 6,99	21,02 ± 4,18	36,08 ± 6,37

Tabla 5.4. Número promedio de partículas y porcentaje de partículas perdidas después de la inyección y durante la retirada del DPER. Se presentan los valores medios con el intervalo de confianza. P_iny= número de partículas inyectadas, P_perd= número de partículas perdidas con el DPER desplegado, R_perd= porcentaje de partículas perdidas, P_rec=partículas capturadas por el DPER antes de ser retirado, P_perd_ret= partículas perdidas durante la retirada, R_perd_ret= porcentaje de partículas perdidas durante la retirada.

En el caso del DPER1 se registró una fracción de pérdida superior al DPER3 como se puede observar en la tabla 5.5. Su volumen reducido, junto a la rigidez de su estructura y el escaso empuje del catéter de recuperación dificultaron su retención durante esta maniobra. En el caso del DPER2, a pesar de un menor número de material remanente, tuvo una fracción relativamente elevada. Esto se debió a la pérdida por la mayor amplitud de sus espacios, así como el reducido calibre, además del menor empuje del catéter de recuperación. Por otra parte, la arquitectura del DPER3, con una cúpula en forma de fondo de saco, además de su diseño asimétrico y flexible, permitió una mejor entrada en su catéter de recuperación el cuál, además, tiene la mayor longitud de vaina con respecto al resto, contribuyendo a una baja fracción de pérdida. El DPER4, a pesar de que fue el que más recuperó, no fue capaz de retenerlas en su totalidad. No obstante, su fracción fue similar al DPER3 gracias, al menos en parte, a su diseño y un catéter de recuperación de gran empuje.

Otra forma de valorar esta pérdida durante la recuperación es con la **ratio de suelta de partículas (variable *rsp*)** que indica cuántas se pierden durante la retirada (T2) con respecto a las pérdidas durante la captura (T1). Aunque la mayoría de los DPER tuvieron una $rsp < 1$ (que sería el esperado para cualquier sistema de recuperación), el DPER4 presentó una elevada rsp ($13,98 \pm 8,61$), es decir que, por cada esfera perdida en T1, perdió alrededor de 14 durante en T2, con diferencias significativas con respecto al resto. Estos datos sugieren la necesidad de mejorar su sistema de recuperación, probablemente aumentando el diámetro interno del catéter. La ratio de pérdida de partículas se propone como una medida de eficacia del sistema de recuperación, aunque este parámetro no ha sido considerado en el resto de publicaciones revisadas.

Para algunos modelos se observó una correlación entre el número de partículas de material retenido en el DPER (n_{pr1}) y las pérdidas durante su retirada. En general, a mayor captura, mayor fracción de fuga, excepto para el DPER2, sugiriendo de nuevo su particularidad. El DPER1 tuvo una débil correlación positiva, cuanto mayor es el número de esferas retenidas mayor sería la fuga durante la recuperación. En cuanto a la fracción de fuga ($frac_npf$), el DPER2 tuvo una fuerte correlación negativa ($r = -0,675$). Una posible explicación sería que, al retener un número menor, éstas estaban menos impactadas en

la red y se desprendieron con más facilidad buscando los espacios más amplios. En el DPEr3 la correlación fue positiva para el número de pérdidas (*npf*) y ausente para la ratio de fugas (*rsp*), lo cual demuestra que este dispositivo tiene un sistema de recuperación adecuado para su capacidad de retención. El DPEr4 tuvo una correlación positiva moderada para *npf* y débil para *rsp*, lo que significa que, ante un mayor número de captura, aumenta la pérdida y su ratio de fuga (tabla 5.5).

	DPEr1 (DE) n=10	DPEr2 (DE) n=10	DPEr3 (DE) n=10	DPEr4 (DE) n=10	Total (DE) n=40
frac_npf_140	0,446 (0,134)	0,577 (0,183)	0,210 (0,113)	0,210 (0,067)	0,361 (0,206)
npr1_140	1.214,60 (226,37)	573,90 (105,15)	1.302,60 (226,23)	1.706,30 (319,34)	1.199 (467,97)
Pearson	-0,145	-0,675	0,088	0,174	-0,633

Tabla 5.5, Correlación entre partículas capturadas en T1 por el DPE (*npr1*) y pérdidas durante la retirada (*frac_npf*). DE= desviación estándar.

El número de microesferas perdidas durante la recuperación del DPEr fue significativamente distintas entre los modelos simétricos (DPEr1, DPEr4) y asimétricos (DPEr2 y DPEr3). Esto pone en evidencia el hecho de que la recuperación de los dispositivos simétricos puede ser menos segura, debido al mecanismo de introducción del anillo en su catéter de recuperación. En el caso de los simétricos, es parecido al de un paraguas, donde la tracción central es necesaria para plegar la membrana hasta poder introducirla, de manera que se pueden generar espacios entre sus pliegues durante un instante antes de poder incluir todo el anillo. Por el contrario, en los asimétricos, la tracción excéntrica permite que el anillo se incorpore de forma progresiva al catéter de recuperación facilitando así una mejor adaptación a su contenido.

Durante la retirada puede influir el tamaño y la cantidad de material retenido, puesto que estas características dificultarían esta maniobra, aumentando así la probabilidad de fuga. Los resultados de pérdidas durante la retirada del DPEr1 concuerdan con trabajos

previos, donde influye su peor adaptación del anillo (canalización externa). En el caso del DPEr2 esta adaptación no pudo ser analizada debido a la elevada pérdida por sus espacios $> 140 \mu\text{m}$. La otra hipótesis de fuga relacionada con la adaptabilidad es que el efecto de tracción o empuje del mismo por efecto del flujo podría producir su desplazamiento diagonal y cierre parcial con la aparición de un canal lateral. En el experimento de Finol EA y cols se comprobó que el área expuesta por mala adaptabilidad se relaciona con el número y tamaño de partículas fugadas¹³⁰. En realidad, todos los DPEr disminuyen su eficacia durante la recuperación por este motivo.

El presente estudio intenta aportar nuevos parámetros de evaluación de los DPEr. Uno de ellos es la **diferencia de eficacia**, que es la existente entre la E_c y la eficacia total (E_t), y que depende de las pérdidas durante la recuperación. Solo se encontraron diferencias significativas entre el DPEr1 y DPEr3 ($28,12\% \pm 5,076\%$ y $15,92\% \pm 4,89\%$ respectivamente; $p=0,019$). Aunque el DPEr3 tuvo la menor caída de eficacia no se demostró diferencia respecto a los demás. Este parámetro, no mencionado en investigaciones previas, nos permitiría una rápida valoración de la fiabilidad de su recuperación.

La **E_t** , tampoco referida por otros autores, nos aporta una visión rápida y global del dispositivo desde su colocación hasta su retirada. Nuestra E_t fue significativamente diferente entre los modelos. El DPEr4 ($77,28\% \pm 4,15\%$) tuvo un mejor resultado gracias a su mejor adaptación en el conducto. Aunque su fracción de fuga no fue la menor, le permitió mantenerse por delante de los demás. El DPEr2 ($14,17\% \pm 3,97\%$) tuvo una muy baja E_t debido sobre todo a los espacios $\geq 140 \mu\text{m}$ que permitieron un número elevado de pérdidas en todas las fases.

La **razón β** , que es la relación de las material presente antes y después de un filtro, es un parámetro utilizado en la industria y biotecnología con el fin de evaluar su capacidad para eliminar partículas contaminantes¹¹⁶. Sin embargo, no se usa habitualmente para la evaluación de los DPE-D. Al igual que la eficacia, la razón β para $140 \mu\text{m}$ (β_{140}) disminuyó al final del experimento de forma significativa para todos los DPEr ($p < 0,001$). En la fase de captura, la razón β_{140} fue significativamente superior para el DPEr4 ($91,74 \pm 13,75$), sin encontrar diferencias significativas entre el resto de modelos. La razón β_{140}

fue además significativamente superior para los simétricos frente a los asimétricos ($p < 0,001$), probablemente por las razones ya expuestas en la discusión sobre eficacia.

También quisimos analizar una razón β_{140} al final del experimento, que es la relación entre las partículas inyectadas y el total de pérdidas. Aunque no es una razón β de filtración en sentido estricto, la razón $\beta_{140\text{-final}}$ fue baja en general ($1,40 \pm 0,12$) siendo la del DPER4 significativamente superior al DPER2 y DPER1, pero sin diferencias con respecto al DPER3. Por otro lado, el DPER3 demostró un mejor comportamiento en este aspecto que el DPER2 compitiendo con el DPER4 en sus mejores resultados.

En el caso del DPER4, aunque tuvo la mayor razón β_{140} , ésta disminuyó un $90,06\% \pm 4,71\%$ durante el procedimiento de retirada del DPER. Al comparar su valor entre DPERs simétricos y asimétricos, no hubo diferencias significativas en la diferencia de razón $\beta_{140\text{-final}}$ ($p = 0,46$).

La **razón β** se propone como un nuevo y fundamental parámetro de filtración, cuyo cálculo debería incluirse en la presentación de todos los DPER. Nos permitiría comparar, de forma precisa y representativa, los distintos modelos de filtros endovasculares, a la vez que conocer, de forma sencilla y rápida, el grado de captura según la eficacia del dispositivo mediante tablas diseñadas con ese fin (tabla 5.6).

Razón β_{140}	Eficiencia	N antes del filtro	N después del filtro
2	50%	1.760	880
4	75%	1.760	440
5	80%	1.760	352
8	87%	1.760	220
10	89%	1.760	176
20	94,5%	1.760	88
40	97,25%	1.760	44
80	98,75%	1.760	22
160	99,375%	1.760	11
880	99,89%	1.760	2
50.000	99,94%	1.760	1

Tabla 5.6. Tabla de razón β_{140} ajustada al promedio de partículas inyectadas en nuestro estudio. Se observa cómo el valor de razón β nos indica de forma rápida y sencilla la capacidad del filtro de retener partículas y su eficacia esperada. N= número.

Ante la falta de consenso en cuanto a sistemas de evaluación de dispositivos endovasculares, los resultados del presente trabajo, con diámetro único de 140 μm , no son comparables totalmente con otros. Sin embargo, creemos que pueden ser una importante referencia para diseños futuros.

5.5. Análisis morfométrico

Existen claras diferencias entre los DPER que se explicarían por su diseño y porosidad. Varios investigadores sugieren que las diferencias en el diseño de los DPER influyen directamente en sus resultados, tanto clínicos como *in vitro*. Loghmanpour N y cols, publicaron, en 2013⁷⁰, un estudio retrospectivo multicéntrico sobre 731 ASC, en el que se identificaron complicaciones en el 8,3% de los pacientes, incluyendo como eventos adversos AIT, ictus, IAM y muerte. Cuando se realizó un análisis univariable entre las características de los DPER y las complicaciones registradas, se encontró una débil relación negativa entre resistencia vascular y AIT ($r=-0,003$; $p=0,001$) y DPER asimétrico con todos los eventos adversos ($R= -0,9$; $p= 0,02$). Sorprendentemente, la Ec no tuvo correlación con su diferente diseño. Aunque los autores concluyeron que los factores favorables del mismo fueron la resistencia, forma concéntrica, Ec, menor porosidad, número de poros y menor densidad de poros, en realidad, tan solo la forma concéntrica y la menor porosidad asociada que, comparten estos filtros (DPER1 y DPER4) presentó una mayor correlación con su eficacia de captura.

Hart J y cols⁶⁰ examinaron los efectos de las características de los DPER en los resultados clínicos (ictus, TIA y muerte) a los 30 días en 709 pacientes, encontrando diferencias significativas al utilizar DPER de eje central vs excéntricos. Observaron que el uso de DPER simétricos se asociaba a mayor frecuencia de eventos adversos en estenosis con placas hipoecogénicas (OR: 3,7, IC 95%: 1,3-10; $p= 0,0174$). A partir de estos resultados, recomendaron el uso de DPER asimétricos en pacientes sintomáticos. En aquel estudio, el DPER3 constituyó el 84% de los asimétricos y el DPER1 se usó en el 62% de los simétricos; por tanto, es posible que hubieran tenido el mismo resultado comparando

estos 2 modelos. Estos resultados son compatibles con nuestros hallazgos de mayor eficacia y capacidad de recuperación del DPER3 frente al DPER1.

Existe evidencia de que el diseño del DPER2 afecta menos al flujo que otros dispositivos^{139,145}. En la publicación de Roffi M y cols¹³⁹ se compararon varios DPER en 107 pacientes consecutivos, definiendo la limitación de flujo como su interrupción o disminución en la ACI con respecto a la ACE. Este fenómeno se observó en el 11,6% de los DPER3 y 2,7% en los DPER2, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,19$). En los 14 pacientes con limitación de flujo, fue superior la incidencia de ictus (14,2 vs 2,2; $p=0,10$) y las lesiones detectadas en la RM-DWI (57,1% vs 28%; $p=0,03$).

La porosidad del DPER, entendida como el cociente entre la superficie porosa o vacía y su superficie total, sería el principal factor condicionante de la resistencia al flujo: cuanto mayor es la superficie de porosidad, menor será su resistencia. Sin embargo, ésta es, a su vez, la principal característica protectora frente al paso de material embólico durante el procedimiento. La porosidad fue superior para el DPER2 (68,01%) seguido de lejos por el DPER3 (21,74%). El DPER1 y DPER4 tuvieron una porosidad similar (12,59% y 10,20% respectivamente). Por otro lado, la densidad de poro fue también superior para el DPER2 (14,4%) e inferior para el DPER4 (11,36%) como se aprecia en la tabla 5.7.

El número de poros también se relaciona con el número de partículas necesario para la obstrucción del flujo, como se ha observado con el DPER1 (1.130 poros) y DPER4 (1.334 poros) que tenían un número de poros inferior a la carga inyectada (1.760 esferas en promedio). Nuestra hipótesis es que el material embólico suspendido buscará el flujo hacia el poro abierto hasta bloquearlo. De esto se deduce que el DPER1 y el DPER4 tienen una vida útil inferior a los otros DPER, debido al número de poros y no a su porosidad. Además, cuando se satura el filtro, el potencial movimiento provocado por el ΔP , podría influir en la capacidad de adaptabilidad al vaso y aumentar las fugas.

Sólo hemos encontrado publicaciones sobre porosidad de un grupo de autores. Siewiorek GM y cols^{67,111} analizaron estos parámetros en varios DPER, incluyendo la densidad de poro, calculada a partir de la superficie total y número de poros según la información aportada por el fabricante y, además, estimados a través del estudio en el microscopio. En nuestro caso se realizó mediante su reconstrucción con los programas AutoCAD, Rhinoceros® 3D y Grasshoper con múltiples mediciones que se detallan en materiales y métodos. Nuestros resultados muestran algunas diferencias respecto al trabajo de Siewiorek y cols y que se presentan en la tabla 5.7.

El DPER1 es más fácil de medir al microscopio óptico. El de 6 mm tiene un diseño de grupos de 10 poros ordenados en 5 filas. Es un diseño de cono simétrico que permite calcular su superficie total con una buena aproximación. Las pequeñas diferencias detectadas con respecto al análisis de Siewiorek, se deben a que no es un cono perfecto y la simulación dio unos resultados más exactos al basarse en la reconstrucción 3D del modelo. EL DPER2 y DPER3 son formas de gran dificultad de reconstrucción digital por su forma asimétrica y distribución de los espacios vacíos en su superficie, por lo que se tuvo que recurrir a la simulación paramétrica del programa Grasshopper®, solo así pudimos medir y explicar sus valores de superficie, poros y porosidad. En el DPER2 se requirió además simular el entrecruzamiento de las fibras. En el caso del DPER4, en los experimentos de estos autores, se utilizó un modelo anterior al nuestro, con un poro de 140 μm y tamaño menor que el actual. El filtro *Emboshield Pro* tenía marca CE en 2006 con poros de 120 μm , en la siguiente versión del *Emboshield* tenían 140 μm y finalmente el *Emboshield NAV6* obtuvo marca CE en 2009 con poro de 120 μm , que es el modelo actual (DPER4). La razón del cambio fue mejorar la E_c manteniendo un óptimo flujo con un menor tamaño de poro.

	DPEr1	DPEr2	DPEr3	DPEr4*
Número de poros	1.130	5.795	5.525	1.334
ESi: Número de poros	1.100	1.563	2.579	400
Superficie porosa (mm²)	8,93	141,96	52,5	14,84
ESi: Superficie porosa mm²	8,64	78,8	24,5	6,16
Superficie total filtro mm²	70,91	208,71	241,65	145,39
ESi: Superficie total filtro mm²	76,5	157	190	282
Porosidad %	12,59	68,01	21,74	10,21
ESi: Porosidad %	11,3	50,4	12,9	2,2
Densidad poros/ mm²	15,93	27,76	22,86	9,17
ESi: Densidad poros poros/ mm²	14,4	10	13,6	1,4

Tabla 5.7. Cuadro comparativo entre nuestros resultados y los de Siewiorek y cols ^{67,111}. En gris nuestros resultados, en color los resultados de Siewiorek y cols, se resaltan en color los valores con diferencias. ESi: Estudio de Siewiorek y cols.*Los resultados de este dispositivo se basaron en el modelo anterior de DPEr4 con un poro de 120 μm y menor tamaño.

En cuanto al análisis de superficie, se analizó en 37 pacientes el porcentaje de superficie cubierta por material embólico observando que, con el DPEr1, a pesar de encontrar una superficie cubierta del $53,2\% \pm 19,8\%$, no ocurrieron eventos embólicos con manifestaciones clínicas. Desgraciadamente, a estos pacientes no se les realizó RM-DWI para comprobar señales isquémicas por microembolismos⁹⁹.

El volumen también es importante, ya que mientras se mantenga el flujo, las partículas se agruparán ocupando un espacio en el dispositivo que podría influir en su eficacia. Un DPEr con un volumen y porosidad adecuadas permitirá su retirada con mayor seguridad, ya que éstas se distribuirán mejor evitando el fenómeno de compresión y fuga. El dispositivo que tiene un mayor volumen es el DPEr3 seguido del DPEr2, DPEr4 y por último el DPEr1. El único con el que se observó material agrupado en el fondo de su extremo distal fue el DPEr3; esto permitió que el volumen ocupado no afectara su funcionamiento, mientras que, en los demás, éstas se distribuían en toda la superficie. En este sentido, los DPEr-m de mayor volumen (DPEr3 y DPEr4) tuvieron la menor fracción de pérdida con respecto al DPEr1 (DPEr1: 0,45 vs DPEr3 y DPEr4: 0,21; $p = 0,003$ y 0,004, respectivamente).

En cuanto al volumen de carga capturado, éste fue bajo en general, con una ocupación total menor del 8% y no observamos relación con la eficacia, lo que sí ocurre con el número de poros. El DPER3, con un fondo en forma de cúpula, ejerce una acción de saco y es capaz de atrapar un volumen importante sin afectar a su permeabilidad. Esta particularidad permitió, a su vez, su retirada con un bajo porcentaje de pérdidas, aunque en algunas ocasiones no fue capaz de entrar completamente en el catéter de recuperación y debía ser retirado con parte de la bolsa fuera del catéter. En base a su forma, calculamos la profundidad de llenado en el caso de que el material se acumule a partir de su vértice, teniendo en cuenta que, cuanto más agudo es el ángulo del mismo mayor es su profundidad, siendo máxima para el DPER4, seguido del DPER1 y DPER2 muy de cerca. En el caso del DPER3, por su forma de saco, se observó una profundidad menor.

Con el dispositivo vacío se detectó una relación directa entre porosidad, diferencia de flujo, ΔP y resistencia. Llama la atención que el DPER1, a pesar de tener una porosidad ligeramente superior al DPER4 (12,59 vs 10,21% respectivamente), presentó mayor ΔP , diferencia de flujo y resistencia. Nuestra hipótesis es que se debe al diseño de distribución de poro. En el DPER4 los poros se distribuyen simétricamente en toda la membrana, con espacios entre ellos de 200 μm , con una mayor superficie total (145,39 mm^2). En cambio, el DPER1 tiene grupos concentrados de poros, con distancias de 80 μm dentro de cada grupo y de hasta 200 μm entre grupos y una superficie total menor (70,92 mm^2), lo cual generaría turbulencias en el flujo que explicarían una mayor resistencia.

Debido a la posición que ocupan los DPER dentro del conducto, exceptuando el diseño del DPER1, no todos los poros permiten paso activo de flujo, ya que aquellos obstruidos mecánicamente por la pared del vaso no tienen utilidad. Esta porosidad útil es desconocida y depende de la proporción de superficie en contacto directo con la pared arterial (figura 5.3).

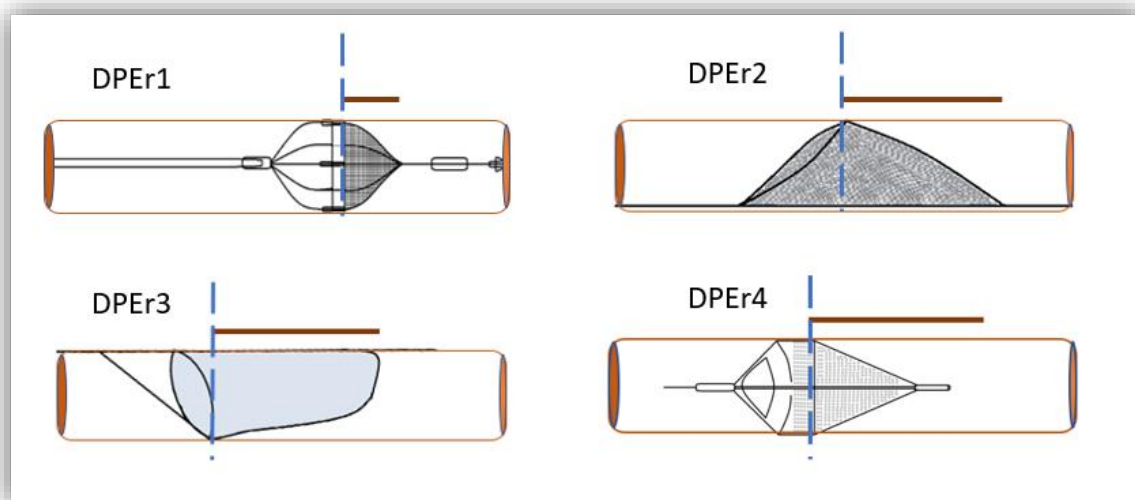


Figura 5.3. Representación gráfica de la posición del DPEr con respecto al tubo. La porosidad útil del DPEr a partir del momento en que el DPEr disminuye su diámetro permitiendo el paso de flujo. La línea descontinua azul indica el límite a partir del cual actúan los poros, la línea continua roja indica la longitud de la porosidad útil.

Otra observación a tener en cuenta es la adaptabilidad de la malla al conducto. El DPEr1 es una estructura con un esqueleto de mayor rigidez que impide la expansión de la membrana. Al ser el DPEr2 una red de nitinol de tan elevada porosidad, el flujo no afecta apenas a su forma. Sin embargo, el DPEr3 y, sobre todo, el DPEr4 tienen una membrana libre de esqueleto que les permite expandirse con el flujo y podría favorecer su adaptabilidad, contribuyendo a su mayor eficacia.

En cuanto a la adaptabilidad, debe tenerse en cuenta que su dimensión y acoplamiento puede influir en el daño endotelial como efecto colateral, llevando incluso a liberar fragmentos de tejido. Este efecto ha sido demostrado en modelos experimentales en cerdos⁶⁵, donde el DPEr1 liberó menos fragmentos en comparación con el DPEr3, ($4,75 \pm 0,35$ mg vs $5,02 \pm 0,20$), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

También se calculó la profundidad con la que el filtro se llena mediante simulación computacional del volumen ocupado. El DPEr3, por su diseño de cúpula, permitió que el volumen inyectado solo ocupara una distancia de 9,97 mm desde su borde distal (vértice), mientras que en el resto se midió una profundidad comprendida entre 2,3mm

y 3,7mm. Esta particularidad, como se ha mencionado antes, puede ser responsable de que el DPER3 siga permitiendo el paso de flujo a pesar de un elevado número de partículas capturadas.

Además, existe relación inversa entre la densidad de poro y su saturación ya que, en general, a menor densidad existe un mayor riesgo de saturación, como puede demostrarse a nivel experimental (13,6 poros por mm² en el DPER4 frente a 27,76 poros por mm² en el DPER2).

Los sistemas de liberación y recuperación son similares en los distintos modelos estudiados. Como diferencias, señalar que el DPER2 tiene el menor perfil de liberación y es el único en que el mismo catéter de liberación sirve como recuperador en su otro extremo, aunque debido a que la porción de recuperación no está reforzada, subjetivamente su sensación de empuje es menor. En el resto de dispositivos, el catéter de recuperación viene en un envase distinto, siendo mayor la rigidez y fuerza de empuje en el DPER4. Esta característica del catéter de recuperación es importante para facilitar la reintroducción en su extremo con mayor facilidad y seguridad. A pesar de que se ha demostrado una mayor eficacia en la maniobra de retirada para el DPER3 y el DPER4, el análisis de los sistemas de recuperación requeriría un diseño específico, sometiendo a todos los modelos a un mismo volumen de carga real y proporcional al tamaño del DPER.

Debido a la deformación observada de la membrana del DPER4 al introducirse en el catéter de recuperación, no recomendamos su reintroducción para la recolocación del mismo.

5.6. Propuestas de innovación

La importancia de realizar investigaciones de este tipo radica en ampliar el conocimiento acerca de cómo funcionan realmente estos dispositivos, sus puntos débiles y fuertes, de gran importancia a la hora de decidir la conveniencia de su uso o sugerir la inclusión de mejoras en su diseño⁷⁰.

Existen múltiples posibilidades de innovación en esta materia. A pesar de que los modelos actuales son todos de superficie, cabe destacar uno de profundidad, tipo nido, disponible sólo para investigación, llamado *Fibernet*[®]. Éste está compuesto por fibras de tereftalato de polietileno que puede retener material de hasta 40 μm . Además, incorpora un sistema de aspiración en el catéter de retirada. En 2010 se publicó un estudio multicéntrico con 237 pacientes, registrando un 3% de eventos adversos mayores en 30 días. Se observó además la presencia macroscópica de detritos en el 97,5% de los casos¹⁴⁶, para la recuperación se añadió un sistema de aspiración continua incorporado al catéter.

Un valor añadido respecto a la utilidad de los DPER es su capacidad de captar material embólico en otras situaciones. Actualmente se está realizando un ensayo clínico, el *CAPTURE (Carotid Artery Implant for Trapping Upstream Emboli for Preventing Stroke in Atrial Fibrillation Patients)* para valorar si es factible la colocación de filtros permanentes tipo *coils* en pacientes con fibrilación auricular. Su diseño consiste en una guía de nitinol muy elástica en forma de espiral, que se coloca de forma percutánea bilateralmente en la ACC de manera que la guía queda sujeta fuera de la piel del paciente. Se presentaron los resultados preliminares en 25 pacientes a los 6 meses de seguimiento medio con alto riesgo de sangrado. Se objetivó la presencia de trombo asintomático en 4 pacientes; en todos los casos se resolvió con HBPM, aunque un paciente presentó episodios isquémicos no relacionados con el mismo¹⁴⁷.

El tamaño ideal de poro se asume que debe ser inferior a las 200 μm , especialmente a partir de los hallazgos de Masuda y cols¹⁴⁸, quienes estudiaron las arteriolas obstruidas en fallecidos por ictus isquémicos, observando un rango de diámetro de partículas embólicas comprendido entre 50 y 300 μm . Además Rapp y cols demostraron que microembolias de tamaño < 100 μm pueden causar daño cerebral, siendo las ricas en calcio potencialmente más dañinas⁵.

Además, es posible mejorar su eficacia, aumentando su superficie de membrana y porosidad, mejorando la adaptabilidad del anillo, o utilizando sistemas de aspiración incorporado en el sistema de recuperación. No obstante, aún quedan preguntas por

responder e inconvenientes por resolver que requieren experimentos *in vitro* para valorar la adaptabilidad a anatomías tortuosas o su eficacia dependiendo del ΔP y resistencia.

Nos falta información acerca de cuál es la carga más adecuada para validar estos dispositivos. Basándonos en los datos conocidos, ésta podría ser hasta tres veces el número de fragmentos recuperados, ya que sabemos por nuestros resultados que pueden fugar entre un 23% y 86% al final del procedimiento según el dispositivo utilizado. Además, sería interesante estudiar cómo se comportan dentro del DPEr, ya que es posible que, al depositarse de forma preferente en los poros por donde circula el fluido, se distribuyan predominantemente en superficie y no en profundidad.

Muchos expertos están de acuerdo en que la razón β de una partícula determinada debe ser, al menos, de 75 para garantizar un adecuado nivel de eficacia. Los filtros de alta calidad pueden conseguir una razón β de 200 a 2000. Sin embargo, un nivel muy elevado de razón β significa una muy baja porosidad y por tanto tendrá una elevada resistencia al flujo¹⁰².

La inyección monitorizada de carga puede ser susceptible de mejora, ajustando los parámetros de velocidad de inyección en un lapso de tiempo. Una de sus ventajas sería poder estudiar la vida útil del DPEr (tiempo que transcurre hasta que su capacidad de filtración es nula). Para ello, sería necesario conocer la tasa media de microembolias por unidad de tiempo, la cual en el momento actual es desconocida.

Otra forma de detección y estudio del comportamiento de microembolismos podría realizarse mediante técnicas cinematográficas. En un interesante experimento realizado por Kobayashi y cols¹³³, utilizaron arterias intracraneales (polígono de Willis) de cadáver modificadas histológicamente para hacerlas transparentes, lo que les permitió la detección de tamaños entre 30 μm a 300 μm con técnicas cinematográficas con una cámara de 16 mm a 2.000 imágenes por segundo. Esta técnica permitió contarlas imagen por imagen al analizarlas en cámara lenta. Este modelo podría ser utilizado para estudiar su comportamiento *in situ*.

Por otra parte, el único modelo impregnado con heparina es el DPER2¹¹³. A pesar de que existe evidencia de que componentes del trombo, como la fibrina, constituyen una parte importante del bloqueo de flujo⁵⁸ poco se ha avanzado en este sentido. Una hipótesis para futuros trabajos sería impregnarlos con fármacos fibrinolíticos.

Otras ideas de innovación pueden ser: el uso de guía con sensor de presión para monitorizar el ΔP , otras opciones de sistemas de recuperación con mejor empuje o perfeccionar el método de recuperación mediante aspiración o inversión del flujo.

En cuanto a las características de los modelos *in vitro* para el estudio de DPER, creemos que la valoración de eficacia y cambios hemodinámicos deben realizarse en tubos únicos y no bifurcados; esto permite asegurar la correcta colocación del dispositivo, una mejor monitorización de presión y flujo sin cambios de diámetro ni resistencias añadidas, además de asegurar el paso de las micropartículas hacia el filtro estudiado. Además, se podría mejorar el modelo con un conducto con elasticidad similar a la arteria carótida interna.

Aunque no existe un sistema ideal de detección, creemos que deberían utilizarse los contadores láser con unos parámetros de calidad normalizados, en las mismas condiciones a las que se someten en otras biotecnologías.

Se pueden sugerir mejoras en los sistemas de recuperación, como incorporar algún método de aspiración de forma sistemática, sobre todo para aquellos con mayor riesgo de obstrucción (DPER1 y DPER4), además de proponer opciones de catéteres de mayor calibre validados para todos los modelos, así como mejorar el empuje sobre todo en los DPER1, DPER2 y DPER3.

En cuanto a la correlación clínico experimental, a partir de la bibliografía estudiada creemos que debe recomendarse siempre utilizar alguna técnica de imagen de alta sensibilidad para detectar lesiones cerebrales por microembolias después de la intervención. El análisis de señales RM-DWI de 3T, antes y al menos 7 días después del procedimiento, parece ser la mejor prueba disponible en el momento actual.

Por último, basándonos en los resultados obtenidos, se pueden realizar recomendaciones de uso, ajustadas a sus características y al perfil de paciente en función del riesgo embólico y tolerancia cerebral esperada. De esta forma, en pacientes con bajo riesgo embólico y buena tolerancia al bajo flujo cerebral, se puede utilizar cualquier dispositivo. En caso de escasa circulación colateral, ictus reciente o antiguo extenso, sería preferible utilizar aquellos con menor resistencia: DPEr2 y DPEr3, mientras que, en los casos de elevado riesgo embólico, sería recomendable el DPEr4, siempre y cuando se prevea que el paciente podrá tolerar un bajo flujo carotídeo gracias a una buena circulación colateral. El DPEr3 es el segundo más eficaz y tiene un bajo incremento de resistencia después de la inyección de partículas comparado con el DPEr1 y DPEr4; esto lo convierte en un dispositivo ideal en condiciones de riesgo de embolización y mala tolerancia cerebral. Estas recomendaciones aparecen resumidas y representadas con código de colores en la figura 5.4.

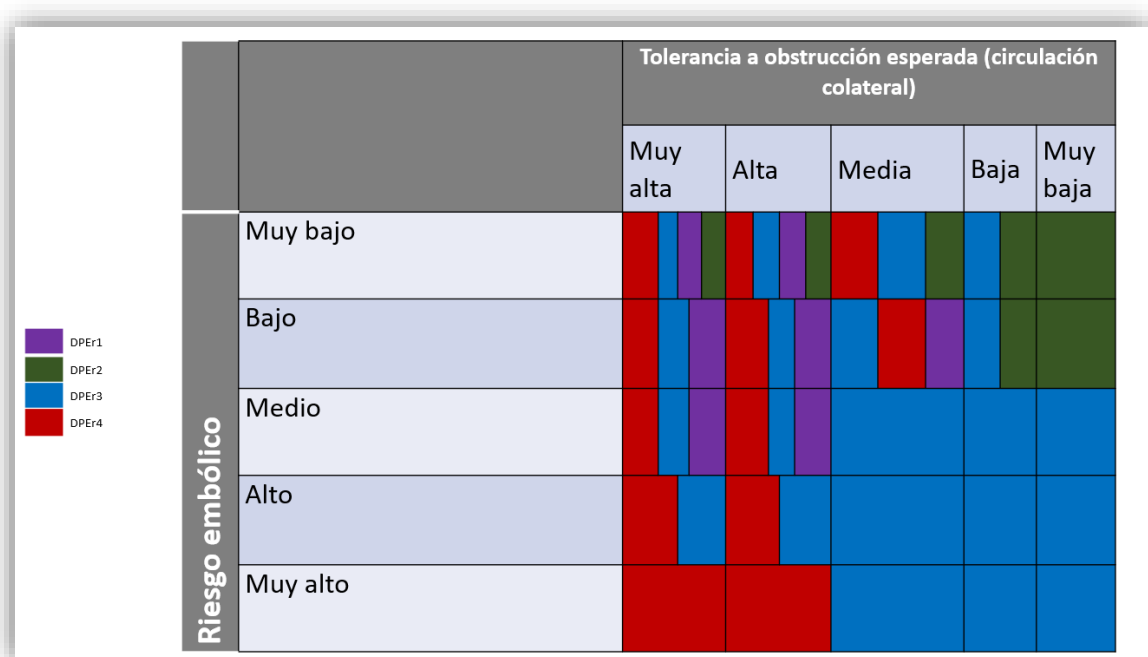


Figura 5.4. Valoración subjetiva de toma de decisiones para el uso de los DPEr estudiados.

De los datos obtenidos y dadas las diferencias detectadas en cuanto a eficacia y resistencias, creemos que las especificaciones técnicas deberían incluir, al menos: tipo de superficie, superficie total, porosidad, un valor de resistencia basada en condiciones estandarizadas de flujo y presión, eficacia *in vitro* y la razón β para uno o varios tamaños.

Los resultados obtenidos de esta investigación pueden ayudar al desarrollo de nuevas generaciones de DPE, así como establecer una plataforma de prueba de estos dispositivos en condiciones similares a las fisiológicas.

5.7. Limitaciones del estudio

El presente trabajo se ha realizado en un modelo hemodinámico *in vitro* diseñado expresamente para tal propósito. Por tanto, existen diferencias con los acontecimientos que tienen lugar *in vivo* en la práctica clínica. El flujo, PM y temperatura son distintos en cada paciente y pueden variar incluso en el mismo procedimiento. Por otra parte, el conducto de Silastic® no tiene la misma elasticidad, conformabilidad, ni puede responder a estímulos de estrés como podría ocurrir en la ACI en un paciente concreto. Además, el grado de estenosis carotídea puede influir en los cambios hemodinámicos y, posiblemente, en su eficacia para prevenir la embolización durante las maniobras de angioplastia.

Por otra parte, se escogió el SSF como fluido para asegurar el correcto funcionamiento de los instrumentos, ya que no fue posible utilizar otro fluido compatible con el medidor de flujo. En nuestros experimentos iniciales escogimos el glicerol concentrado al 40%, que imita la viscosidad de la sangre completa (alrededor de 4 centiPoise [cP] a 37 °C) pero, debido a su elevada densidad, acabó impregnando los sensores de presión, alterando el flujo y funcionamiento de la bomba, además de formar una capa densa en los DPEr que impedía su medición. Por este motivo, se escogió finalmente el SSF con una viscosidad de 1,1 cP a 20 °C. Se trata, por tanto, de un modelo con un fluido newtoniano y flujo laminar distinto a la sangre, con una densidad casi 4 veces inferior, lo cual afecta a la resistencia y presión en estas condiciones. Sin embargo, éstas fueron las mismas

para los cuatro modelos estudiados y, por tanto, las conclusiones sobre comparabilidad entre los mismos son suficientemente consistentes.

En el cuerpo humano, ante un incremento en la resistencia periférica, la circulación se puede redistribuir a otros vasos con menor resistencia llegando incluso a invertirse el flujo en determinadas circunstancias. Aunque en condiciones normales la circulación cerebral se caracteriza por su baja resistencia y flujo anterógrado durante la diástole, en presencia de estenosis con gran reducción del diámetro de la ACI, este efecto podría hacer que el material atrapado pierda su fijación al mismo y se mantenga en un segmento sin circulación de forma dispersa o recircule hacia la carótida externa.

Es probable que en este modelo no se dieran las mejores condiciones de adaptabilidad, al utilizar un solo tipo de conducto con diámetro interno de 5,5 mm. Como aparece resumido en la tabla 5.8, el DPEr2 y, especialmente, el DPEr4 tenían más posibilidades de adaptarse a dicho calibre e incluso mayor, situación contemplada ante un posible aumento de diámetro del tubo de Silastic® por efecto de la PM. Por tanto, aunque consideramos que en los DPEr de membrana (DPEr1, DPEr2 y DPEr4) las pérdidas se debieron, probablemente, a un efecto de canalización externa, en el caso del DPEr2, debido a sus espacios $\geq 140 \mu\text{m}$, no se puede distinguir la pérdida por canales externos de la pérdida por los amplios espacios de su malla.

	Tamaño del DPEr	Diámetro sugerido
DPEr1	6 mm	4,5 a \leq 5,5 mm
DPEr2	6 mm	4,5 a 6 mm
DPEr3	Medida única	3,5 a 5,5 mm
DPEr4	Medida grande	4 a 7 mm

Tabla 5.8. Tamaños del DPEr recomendado según el diámetro del vaso. DPEr Dispositivo de protección embólica de red.

La presencia de partículas fantasma por presencia de burbujas provocadas por las mismas, según se ha comentado con anterioridad, se corrigió sólo estadísticamente. En la medición de fluidos industriales se utilizan técnicas para reducir el aire mediante la compresión del fluido y el tratamiento previo a la medición con ultrasonidos^{135,149}, estos métodos no se han utilizado en nuestro experimento por falta de disponibilidad, pero parece aconsejable incorporarlos en futuros estudios.

El uso de un solo tamaño de microesferas permitió simplificar el análisis de eficacia sin perjudicar la comparabilidad entre los DPEr. Sin embargo, en situaciones clínicas reales, el material embólico liberado durante procedimientos de angioplastia tiene un variado tamaño que puede oscilar entre $< 0,5\mu\text{m}$ hasta más de 1 mm ^{53,150}, siendo además de geometría asimétrica. Se valoró la posibilidad de realizar una mezcla de microesferas, pero, para conseguir una adecuada trazabilidad, haría falta un CP por cada tamaño para eliminar los artefactos a no ser que se resuelva el problema de las partículas fantasma.

Finalmente, por razones técnicas no se midieron las que estaban dentro del filtro de forma directa, debido a que esta maniobra habría impedido el análisis de la fase de retirada.

Todos estos factores imponen cautela en la generalización de los resultados, aunque, como se ha argumentado anteriormente, no han interferido en la comparación entre los DPEr examinados, al haber sido sometidos a condiciones experimentales estrictamente homogéneas y estables.

Conclusiones

Capítulo 6. Conclusiones

1. Nuestro modelo *in vitro* ha demostrado ser una herramienta útil para evaluar el comportamiento hemodinámico, resistencia al flujo y eficacia de los dispositivos de protección embólica de red (DPER).
2. Las micro esferas de trazabilidad contrastada de 140 μm , inyectadas de forma controlada, se pueden detectar con precisión con el detector de partículas láser, lo cual permite conocer con gran exactitud el impacto de la carga en los DPER. De igual forma, se demostró la utilidad del sistema de detección de microesferas perdidas con el sistema de inversión de flujo.
3. La inserción en el circuito de cualquiera de los cuatro DPER estudiados provoca un aumento de las resistencias, con disminución de flujo y aumento del gradiente de presión (ΔP) en diferente grado, lo cual responde a sus características intrínsecas de estructura y diseño. El DPER1 es el que más afecta al flujo debido a su baja porosidad y disposición de sus poros, seguido muy de cerca por el DPER4. Por otro lado, el DPER2 tiene la menor resistencia debido especialmente a su elevada superficie vacía.
4. Se demuestra que la inyección de partículas provoca una caída de flujo que afecta de forma distinta a cada modelo. El DPER que ofrece mayor resistencia en este caso es el DPER4, dispositivo que a su vez tiene la menor porosidad y densidad de poro. El DPER1 tiene también una elevada resistencia al flujo post inyección, a pesar de tener una porosidad similar al DPER4. Las marcadas diferencias estructurales del DPER2 (diseño tipo malla, mayor porosidad y superficie vacía) le confieren una menor resistencia y aseguran la continuidad de flujo y presión en casi cualquier condición de llenado.
5. La eficacia, estimada a través de la fracción beta fue distinta para cada modelo, tanto la eficacia de captura (E_c) como la eficacia total (E_t). La mejor E_c fue para el DPER4 seguido del DPER3, DPER1 y finalmente DPER2. La E_t disminuye para todos los dispositivos con respecto a la E_c , debido a las pérdidas durante la recuperación, siendo distinta para todos los modelos. El dispositivo con mayor E_t fue el DPER4,

seguido del DPER3, DPER1 y DPER2. Esto se debe probablemente a las diferencias estructurales de los modelos y del sistema de recuperación.

6. Todos los dispositivos presentaron pérdidas durante la maniobra de retirada. Los dispositivos con mayor fracción de pérdida fueron el DPER 1 y DPER2. Por otra parte, los dispositivos que tuvieron una menor fracción de pérdida fueron el DPER3 y DPER4, lo cual evidencia su mayor seguridad, aunque ninguno fue capaz de retenerlas en su totalidad.
7. Los programas de diseño gráfico y modelado paramétrico en 3D, son capaces de confeccionar modelos tridimensionales, a partir de micro imágenes digitales, que nos permiten obtener importante información de sus propiedades geométricas y estructurales.

Bibliografía

7. Bibliografía

1. Rowe VL, Lee W, Weaver FA, Etzioni D. Patterns of treatment for peripheral arterial disease in the United States: 1996-2005. *J Vasc Surg.* 2009;49(4):910–7.
2. Kasirajan K, Schneider PA, Kent KC. Filter Devices for Cerebral Protection During Carotid Angioplasty and Stenting. *J Endovasc Ther.* 2003;10(6):1039–45.
3. 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(12):2460–4.
4. Piñero P, González A, Mayol A, Martínez E, González-Marcos JR, Boza F, et al. Silent ischemia after neuroprotected percutaneous carotid stenting: A diffusion-weighted MRI study. *Am J Neuroradiol.* 2006;27(6):1338–45.
5. 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(1):68–76.
6. Siewiorek GM, Finol EA. Computational modeling of distal protection filters. *J Endovasc Ther.* 2010;17(6):777–88.
7. Tedesco MM, Coogan SM, Dalman RL, Haukoos JS, Lane B, Loh C, et al. Risk factors for developing postprocedural microemboli following carotid interventions. *J Endovasc Ther.* 2007;14(4):561–7.
8. Ohki T, Parodi J, Veith FJ, Bates M, Bade M, Chang D, et al. Efficacy of a proximal occlusion catheter with reversal of flow in the prevention of embolic events during carotid artery stenting: An experimental analysis. *J Vasc Surg.* 2001;33(3):504–9.

9. Manninen HI, Räsänen HT, Vanninen RL, Vainio P, Hippeläinen M, Kosma VM. Stent placement versus percutaneous transluminal angioplasty of human carotid arteries in cadavers in situ: Distal embolization and findings at intravascular US, MR imaging, and histopathologic analysis. *Radiology*. 1999;212(2):483–92.
10. Coggia M, Goëau-Brissonnière O, Duval JL, Leschi JP, Letort M, Nagel MD. Embolic risk of the different stages of carotid bifurcation balloon angioplasty: An experimental study. *J Vasc Surg*. 2000;31(3):550–7.
11. Müller-Hülsbeck 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(6):793–802.
12. Eskandari MK. Design and development of mechanical embolic protection devices. *Expert Rev Med Devices*. 2006;3(3):387–93.
13. Hollenhorst RW. Significance of Bright Plaques in the Retinal Arterioles. *JAMA*. 1961;178(1):23–9. 5
14. White CJ, Iyer SS, Hopkins LN, Katzen BT, Russell ME. Carotid stenting with distal protection in high surgical risk patients: The BEACH trial 30 day results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(4):503–12.
15. Snyder HE, Shapiro JL. A correlative study of atheromatous embolism in human beings and experimental animals. *Surgery*. 1961;49(2):195–204.
16. McBrien DJ, Bradley RD, Ashton N. The nature of retinal emboli in stenosis of the internal carotid artery. *Lancet*. 1963;281(7283):697–9.
17. Ehrenfeld W, Hoyt W, Wylie E. Embolization and Transient Blindness from Carotid Atheroma: Surgical Considerations. *Arch Surg*. 1966;93(5):787–94.
18. Moore WS, Hall AD. Ulcerated atheroma of the carotid artery: A cause of transient cerebral ischemia. *Am J Surg*. 1968;116(2):237–42.

19. Easton JD. History of carotid endarterectomy then and now: Personal perspective. *Stroke*. 2014;45(6):101–3.
20. Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445–53.
21. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke*. 1999;30:1751-8.
22. Walker MD, Marler JR, Goldstein M, Grady PA, Toole JF, Baker WH, et al. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *JAMA*. 1995;273(18):1421–8.
23. Warlow C, Farrell B, Fraser A, Sandercock P, Slattery J. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351(9113):1379–87.
24. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet*. 1995 Jan;345(8944):209–12.
25. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, Jansen O, Fraedrich G, Mudra H, et al. Angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy compared to best medical treatment: One-year interim results of SPACE-2. *Int J Stroke*. 2020(6):638–49.
26. Morris Jr. GC, Lechter A, DeBakey ME. Surgical Treatment of Fibromuscular Disease of the Carotid Arteries. *Arch Surg*. 1968;96(4):636–43.
27. Mathias K. A new catheter system for percutaneous transluminal angioplasty of carotid artery stenoses. *Fortschr Med*. 1977;95(15):1007–11.

28. Marks MP, Dake MD, Steinberg GK, Norbash AM, Lane B. Stent placement for arterial and venous cerebrovascular disease: preliminary experience. *Radiology*. 1994;191(2):441–6.
29. CAVATAS investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9270):1729–37.
30. Theron JG, Payelle GG, Coskun O, Huet HF, Guimaraens L. Carotid artery stenosis: Treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology*. 1996;201(3):627–36.
31. The Space Collaborative Group. 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(9543):1239–47.
32. 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(15):1493–501.
33. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1572–9.
34. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(1):3–81.
35. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG. The carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial (CREST): Stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S31-4.

36. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1021–31.
37. Mas J-L, Trinquart L, Leys D, Albucher J-F, Rousseau H, Viguier A, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):885–92.
38. Eckstein H-H, Ringleb P, Allenberg J-R, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):893–902.
39. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, Van Der Worp HB, De Borst GJ, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: The International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9967):529–38.
40. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1021–31.
41. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1011–20.
42. Macdonald S. Role of filter design in embolic protection during carotid artery stenting. *Interv Cardiol*. 2009;1(2):185–95.
43. Henry M, Amor M, Henry I, Klonaris C, Chati Z, Masson I, et al. Carotid stenting with cerebral protection: First clinical experience using the PercuSurge GuardWire System. *J Endovasc Surg*. 1999;6:321-31.

44. 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(3):476–83.
45. Parodi J, Bates MC, Ohki T, Schönholz C. The history of proximal carotid protection and flow reversal to prevent stent angioplasty embolization. *Semin Vasc Surg.* 2018;31(1):9–14.
46. Giugliano G, Stabile E, Biamino G, Petroni G, Sannino A, Brevetti L, et al. Predictors of carotid occlusion intolerance during proximal protected carotid artery stenting. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(11):1237–44.
47. Eskandari MK, Najjar SF, Matsumura JS, Kibbe MR, Morasch MD. Technical Limitations of Carotid Filter Embolic Protection Devices. *Ann Vasc Surg.* 2007;21(4):403–7.
48. Chaer RA, Trocciola S, DeRubertis B, Lin SC, Kent KC, Faries PL. Cerebral ischemia associated with PercuSurge balloon occlusion balloon during carotid stenting: Incidence and possible mechanisms. *J Vasc Surg.* 2006;43(5):946–52; discussion 952.
49. Varbella F, Gagnor A, Rolfo C, Cerrato, Enrico Bollati M, Giay-Pron P, Hartwing M, et al. Feasibility of Carotid Artery Stenting with Double Cerebral Embolic Protection in High-Risk Patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:432–7.
50. Mas, Beyssen B. Carotid Angioplasty and Stenting with and without Cerebral Protection: Clinical Alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) Trial. *Stroke.* 2004;35(1):1-5.
51. Mousa AY, Campbell JE, Aburahma AF, Bates MC. Current update of cerebral embolic protection devices. *J Vasc Surg.* 2012;56(5):1429–37.

52. Mizobe T, Nakamura M, Motooka Y, Uchihashi Y, Sugihara M, Okamoto S. Significance of blood aspiration in carotid artery stenting with Angioguard XP. *J Vasc Surg.* 2011;53(6):1478–84.
53. Brightwell RE, Ryder TA, Hamady M, Cheshire NJW. Size and nature of emboli produced during carotid artery angioplasty and stenting: In vivo study. *Int J Surg.* 2011;9(2):177–82.
54. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, Sohal DPS, Matthew Longo G, Johanning JM, et al. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: A systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther.* 2009;16(4):412–27.
55. Zahn R, Mark B, Niedermaier N, Zeymer U, Limbourg P, Ischinger T, et al. Embolic protection devices for carotid artery stenting: better results than stenting without protection? *Eur Heart J.* 2004;25(17):1550–8.
56. Cho YD, Kim SE, Lim JW, Choi HJ, Cho YJ, Jeon JP. Protected versus unprotected carotid artery stenting: Meta-analysis of the current literature. *J Korean Neurosurg Soc.* 2018;61(4):458–66.
57. Barbato JE, Dillavou E, Horowitz MB, Jovin TG, Kanal E, David S, et al. A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection. *J Vasc Surg.* 2008;47(4):760–5.
58. Kwon BJ, Han MH, Kang H-S, Jung C. Protection filter-related events in extracranial carotid artery stenting: a single-center experience. *J Endovasc Ther.* 2006;13(6):711–22.
59. Kwon O-K, Kim SH, Jacobsen EA, Marks MP. Clinical implications of internal carotid artery flow impairment caused by filter occlusion during carotid artery stenting. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(3):494–9.

60. Hart JP, Peeters P, Verbist J, Deloose K, Bosiers M. Do device characteristics impact outcome in carotid artery stenting? *J Vasc Surg.* 2006;44(4):725–30.
61. Montorsi P, Caputi L, Galli S, Ciceri E, Ballerini G, Agrifoglio M, et al. Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid-rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(16):1656–63.
62. Stabile E, Sannino A, Schiattarella GG, Gargiulo G, Toscano E, Brevetti L, et al. Cerebral embolic lesions detected with diffusion-weighted magnetic resonance imaging following carotid artery stenting: a meta-analysis of 8 studies comparing filter cerebral protection and proximal balloon occlusion. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(10):1177–83.
63. 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(3):463–71.
64. Ohki T, Roubin GS, Veith FJ, Iyer SS, Brady E, Ouriel K, et al. 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(6):1034–44.
65. Müller-Hülsbeck S, Stolzmann P, Liess C, Hedderich J, Paulsen F, Jahnke T, et al. Vessel Wall Damage Caused by Cerebral Protection Devices: Ex Vivo Evaluation in Porcine Carotid Arteries. *Radiology.* 2005;235(2):454–60.
66. Gaspard S, Siewiorek G, Finol E. Experimental and computational flow modeling of cerebral protection devices for carotid artery stenting. *J Biomech.* 2006;39(1 Suppl): S308.
67. Siewiorek GM, Wholey MH, Finol EA. In vitro performance assessment of distal protection devices for carotid artery stenting: effect of physiological anatomy on vascular resistance. *J Endovasc Ther.* 2007;14(5):712–24.

68. Siewiorek GM, Wholey MH, Finol EA. Vascular resistance in the carotid artery: an in vitro investigation of embolic protection filters. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(10):1467–76.
69. Siewiorek GM, Wholey MH, Finol EA. In vitro performance assessment of distal protection filters: pulsatile flow conditions. *J Endovasc Ther.* 2009;16(6):735–43.
70. Loghmanpour NA, Siewiorek GM, Wanamaker KM, Muluk SC, Chaer R, Wholey MH, et al. Assessing the impact of distal protection filter design characteristics on 30-day outcomes of carotid artery stenting procedures. *J Vasc Surg.* 2013;57(2):309-317.e2.
71. Finol EA, Siewiorek GM, Scotti CM, Wholey MH, Wholey MH. Wall apposition assessment and performance comparison of distal protection filters. *J Endovasc Ther.* 2008;15(2):177–85.
72. Spence JD. Transcranial Doppler monitoring for microemboli: a marker of a high-risk carotid plaque. *Semin Vasc Surg.* 2017;30(1):62–6.
73. Spencer MP, Campbell SD, Sealey JL, Henry FC, Lindbergh J. Experiments on decompression bubbles in the circulation using ultrasonic and electromagnetic flowmeters. *J Occup Med.* 1969;11(5):238–44.
74. Jordan WDJ, Voellinger DC, Doblak 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(1):33–8.
75. Oliveira G da P, Guillaumon AT, Benvindo SC, Lima JMT, Barreto SRF, Avelar WM, et al. A comparative analysis of transcranial Doppler parameters acquired during carotid stenting and semi-eversion carotid endarterectomy. *J Vasc Bras.* 2016;15(3):197–204.

76. Eckert B, Thie A, Valdueza J, Zanella F, Zeumer H. Transcranial Doppler Sonographic monitoring during percutaneous transluminal angioplasty of the internal carotid artery. *Neuroradiology*. 1997;39(3):229–34.
77. Spencer MP. Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. *Stroke*. 1997 Apr;28(4):685–91.
78. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke*. 1999;30(7):1440–3.
79. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2005;36(11):2373–8.
80. Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL, Rimmer T, Cherryman G, Ratliff DA, et al. Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial Doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: a prospective study of 100 patients. *Br J Surg*. 1994 Oct;81(10):1435–9.
81. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2009;40(12):3711–7.
82. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):663–71.
83. David Spence J, Coates V, Li H, Tamayo A, Muñoz C, Hackam DG, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol*. 2010;67(2):180–6.

84. Markus HS, Brown MM. Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model. *Stroke*. 1993;24(1):1–5.
85. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*. 1990;14(2):330–46.
86. Rapp JH, Wakil L, Sawhney R, Pan XM, Yenari MA, Glastonbury C, et al. Subclinical embolization after carotid artery stenting: New lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging occur postprocedure. *J Vasc Surg*. 2007;45(5):867–74.
87. Traenka C, Engelter ST, Brown MM, Dobson J, Frost C, Bonati LH. Silent brain infarcts on diffusion-weighted imaging after carotid revascularisation: A surrogate outcome measure for procedural stroke? A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2019;4(2):127–43.
88. Sabat J, Bock D, Hsu CH, Tan TW, Weinkauff C, Trouard T, et al. Risk factors associated with microembolization after carotid intervention. *J Vasc Surg* 2020;71(5):1572–8.
89. Zhou W, Baughman BD, Soman S, Wintermark M, Lazzeroni LC, Hitchner E, et al. Volume of subclinical embolic infarct correlates to long-term cognitive changes after carotid revascularization. *J Vasc Surg*. 2017;65(3):686–94.
90. Hitchner E, Baughman BD, Soman S, Long B, Rosen A, Zhou W. Microembolization is associated with transient cognitive decline in patients undergoing carotid interventions. *J Vasc Surg*. 2016;64(6):1719–25.
91. Block PC, Elmer D, Fallon JT. Release of atherosclerotic debris after transluminal angioplasty. *Circulation*. 1982;65(5):950–2.

92. Verhoeven BAN, De Vries JPPM, Pasterkamp G, Ackerstaff RGA, Schoneveld AH, Velema E, et al. Carotid atherosclerotic plaque characteristics are associated with microembolization during carotid endarterectomy and procedural outcome. *Stroke*. 2005;36(8):1735–40.
93. Yamada K, Yoshimura S, Kawasaki M, Enomoto Y, Takano K, Asano T, et al. Prediction of Silent Ischemic Lesions after Carotid Artery Stenting Using Virtual Histology Intravascular Ultrasound. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(2):106–13.
94. Kambayashi Y, Yuki I, Ishibashi T, Ikemura A, Umezawa T, Suzuki M, et al. Immunohistochemical Analysis of Debris Captured by Filter-Type Distal Embolic Protection Devices for Carotid Artery Stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):816–22.
95. Rapp JH, Mang Pan X, Yu B, Swanson RA, Higashida RT, Simpson P, et al. Cerebral ischemia and infarction from atheroemboli < 100 μm in size. *Stroke*. 2003;34(8):1976–80.
96. Forsyth RP, Nies AS, Wyler F, Neutze J, Melmon KL. Normal distribution of cardiac output in the unanesthetized, restrained rhesus monkey. *J Appl Physiol*. 1968;25(6):736–41.
97. Heistad DD, Marcus ML, Mueller S. Measurement of Cerebral Blood Flow With Microspheres. *Arch Neurol*. 1977;34(11):657–9. 3
98. 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(5):1308–14.
99. Angelini A, Reimers B, Barbera M, Saccá S, Pasquetto G, Cernetti C, et al. Cerebral protection During Carotid Artery Stenting Collection and Histopathologic Analysis of Embolized Debris. *Stroke*. 2002;33:456-61.

100. Somer FD. Evidence-based used, Yet still controversial: The arterial filter. *J Extra Corpor Technol.* 2012;44(1):27–30.
101. International Organization for Standardization. ISO 16889:2008 Hydraulic fluid power -Filters- Multi pass method for evaluating filtration performance of a filter element [Internet]. ISO Standards Catalogue. [updated 2017; cited 2020 Oct 3]. Available from: <https://www.iso.org/standard/44870.html>
102. Heney P. What is Beta Ratio? Sealing & Contamination Control Tips [Internet]. Sealing & Contamination: Control Tips. 2017 [cited 2020 Oct 3]. Available from: <https://www.sealingandcontaminationtips.com/what-is-beta-ratio/>
103. Dionisio Sánchez QBP. Sterilizing Grade Product Portfolio Conceptos básicos de filtración [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 3]. Available from: http://www.bdcint.com.do/wp-content/uploads/2017/06/Conceptos-basicos-de-filtracion_Pharm_vDS_Junio-2016.pdf
104. Hall J. Visión general de la circulación; biofísica de la presión, el flujo y la resistencia. En: Guyton AC, Hall J, editors. *Tratado de Fisiología Médica.* 12th ed. Barcelona: S. A. Elsevier España; 2011. p. 157–66.
105. Klabunde R. Systemic Vascular Resistance. In: Klabunde R, editor. *Cardiovascular Physiology Concepts.* 2nd ed. Hagerstown: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 100-103.
106. Lupi-Herrera E, Sandoval Zarate J, Hernández J, Santos-Martínez L, Pulido T, Peralta M, et al. La resistencia vascular pulmonar “calculada”. Un parámetro incierto para la valoración de la circulación pulmonar: Los métodos actuales para determinarla. *Arch Cardiol México.* 2008;78:95–113.
107. Elgamal M, Farouk M. Experimental investigation of purging saline solution from a dead-end water pipe. *Water.* 2019;11(5):1-18.

108. Logerfo FW, Nowak MD, Quist WC. Structural details of boundary layer separation in a model human carotid bifurcation under steady and pulsatile flow conditions. *J Vasc Surg.* 1985;2(2):263–9.
109. Segur J, Oberstar H. Viscosity of glycerol and its aqueous solutions. *J Ana Chem Soc.* 1927;49(September):1174–83.
110. Ascher E, Markevich N, Hingorani AP, Kallakuri S, Gunduz Y. Internal carotid artery flow volume measurement and other intraoperative duplex scanning parameters as predictors of stroke after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2002;35(3):439–44.
111. Siewiorek GM, Eskandari MA, Finol EA. The Angioguard™ embolic protection device. *Expert Rev Med Devices.* 2008;5(3):287–96.
112. Cordis. Angioguard® RX Emboli Capture Guidewire System. 2017; Available from: https://www.cordis.com/en_us/endovascular/intervene/carotid-systems/angioguard-rx-emboli-capture-guidewire-system.html
113. Medtronic. Spider Fx [instructions for use]. Plymouth, MN: Medtronic; 2017. Plymouth, MN; 2017.
114. Boston Scientific. FilterWire EZ. Boston Scientific [Internet]. 2017 Nov; Available from: https://www.bostonscientific.com/content/dam/Manuals/us/current-rev-en/50606897-01A_FilterWireEZ_eDFU_en-USA_s.pdf
115. Abbott. Emboshield NAV 6. Abbott [Internet]. 2015 Sep; Available from: <http://base.euro-pharmat.com/PDF/13305-42452-2.pdf>
116. Sparks T, Chase G. Physical Principles and Ratings. In: *Filters and Filtration handbook*. Sixth Ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2016. p. 1–54.

117. Molina-Siles P. Parametric Environment The handbook of Grasshopper, Nodes & exercises. Politècnica U, editor. Valencia: Universitat Politècnica de València; 2016. 356 p.
118. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019 [cited 2020 May 31]. Available from: <https://www.r-project.org/>
119. Hothorn T, Bretz F, Westfall P. Simultaneous Inference in General Parametric Models. *Biometrical J.* 2008;50(3):346–63.
120. Fornes-Ferrer V, Hervas-Marin D. clickR: Fix Data and Create Report Tables from Different Objects [Internet]. 2019. Available from: <https://cran.r-project.org/package=clickR>
121. Evans JD. Straightforward statistics for the behavioral sciences. Straightforward statistics for the behavioral sciences. Belmont, CA, US: Thomson Brooks/Cole Publishing Co; 1996. 600 p.
122. Sánchez-Nevárez MI, Plana-Andani E, Miralles M. Análisis de la repercusión hemodinámica de dispositivos de protección embólica de red en un modelo in vitro. *Angiologia.* 2020;72(4):178–85.
123. Matthies J-B, Kurzhals A, Schmidt W, Atamna A, Andresen R, Schmitz K-P, et al. Test setup for characterizing the efficacy of embolic protection devices. *Current Directions in Biomedical Engineering.* 2015;1(1):454-457.
124. Müller-Hülsbeck S, Grimm J, Liess C, Hedderich J, Bergmeyer M, Heller M. Comparison and Modification of Two Cerebral Protection Devices Used for Carotid Angioplasty: In Vitro Experiment. *Radiology.* 2002;225:289-94.
125. Kurzhals A, Matthies JBJ-B, Andresen R, Wissgott C, Schmitz K-PP, Grabow N, et al. Efficiency test of current carotid embolic protection devices. *Biomed Tech (Berl).* 2017;62(4):349–55.

126. Kurzhals A, Matthies JB, Andresen R, Grabow N, Schmitz KP, Schmidt W. Investigation of the pressure gradient of embolic protection devices. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2016;2(1):359–62.
127. Müller-Hülsbeck 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(5):613–20.
128. Finol EA, Scotti CM, Verdinelli I, Amon CH, Wholey MH. Performance assessment of embolic protection filters for carotid artery stenting. *Model Med Biol VI*. 2005;1:133–42.
129. Hendriks JM, Zindler JD, van der Lugt A, Pattynama PMTT, van Sambeek MRHMHM, Bosch JL, et al. Embolic protection filters for carotid stenting: Differences in flow obstruction depending on filter construction. *J Endovasc Ther*. 2006;13(1):47–50.
130. Finol EA, Siewiorek GM, Scotti CM, Wholey MH, Wholey MH. Wall apposition assessment and performance comparison of distal protection filters. *J Endovasc Ther*. 2008;15(2):177–85.
131. Rapp JH, Zhu L, Hollenbeck K, Sarkar R, Velez PM, Reilly LM, et al. Distal filtration versus flow reversal: An ex vivo assessment of the choices for carotid embolic protection. *J Vasc Surg*. 2009;49(5):1181–8.
132. Charalambous N, Jahnke T, Bolte H, Heller M, Schäfer PJ, Müller-Hülsbeck S. Reduction of cerebral embolization in carotid angioplasty: An in-vitro experiment comparing 2 cerebral protection devices. *J Endovasc Ther*. 2009;16(2):161–7.
133. Kobayashi N, Karino T. Flow Behavior and Distribution of Embolus-Model Particles at the Terminal Bifurcation of the Human Internal Carotid Artery. *World Neurosurg*. 2016;90:469–77.

134. Suresh S. Prolongada estabilidad del proceso de calibración [boletín]. Rutesheim: PAMAS Partikelmess-und Analysysteme.2013.
135. Prakash R, Majumder SK. Effect of particle size and concentration on bubble size distribution and aspect ratio in a counter-current microstructured bubble column. *J Ind Eng Chem.* 2020;90:105-16.
136. Safian RD, Bresnahan JF, Jaff MR, Foster M, Bacharach JM, Maini B, et al. Protected Carotid Stenting in High-Risk Patients with Severe Carotid Artery Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2384–9.
137. Henry M, Polydorou A, Henry I, Polydorou A, Hugel M. Carotid Angioplasty under Cerebral Protection with the PercuSurge GuardWire System. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;61(3):293–305.
138. Nii K, Tsutsumi M, Maeda H, Aikawa H, Inoue R, Eto A, et al. Comparison of flow impairment during carotid artery stenting using two types of eccentric filter embolic protection devices. *Neurol Med Chir.* 2016;56(12):759–65.
139. Roffi M, Greutmann M, Schwarz U, Luscher TF, Eberli FR, Amann-Vesti B. Flow impairment during protected carotid artery stenting: Impact of filter device design. *J Endovasc Ther.* 2008;15(1):103–9.
140. Hayashi K, Kitagawa N, Morikawa M, Hiu T, Morofuji Y, Suyama K, et al. Case of internal carotid artery stenosis complicated with filter obstruction during carotid artery stenting with an embolus protection filter. *No Shinkei Geka.* 2008;36(12):1133–8.
141. Hayashi, Kentaro; Horie, Nobutaka; Morikawa MY, Susumu; Fukuda, Shuji; Morofuji, Yoichi; Izumo, Tsuyoshi; Nagata I. Pathophysiology of flow impairment during carotid artery stenting with an embolus protection filter. *Acta Neurochir.* 2014;156(9):1721–8.

142. Müller-Hülsbeck S, Hüsler EJ, Schaffner SR, Jahnke T, Glass C, Wenke R, et al. An In Vitro Analysis of a Carotid Artery Stent with a Protective Porous Membrane. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(11):1295–305.
143. Department of Health & Human Services: Division of Cardiovascular Devices. Food and Drug Administration: 510 (k) Summary K110909 [Internet]. 2011 [cited 2020 Oct 6]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K110909.pdf
144. Ledwoch J, Staubach S, Segerer M, Strohm H, Mudra H. Incidence and risk factors of embolized particles in carotid artery stenting and association with clinical outcome. *Int J Cardiol*. 2017;227:550–5.
145. Iko M, Aikawa H, Go Y, Nakai K, Tsutsumi M, Yu I, et al. Treatment outcomes of carotid artery stenting with two types of distal protection filter device. *Springerplus*. 2014;3(1):1–7.
146. Myla S, Bacharach JM, Ansel GM, Dippel EJ, McCormick DJ, Popma JJ. Carotid artery stenting in high surgical risk patients using the FiberNet® embolic protection system: The epic trial results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(6):817–22.
147. Reddy VY, Neuzil P, de Potter T, van der Heyden J, Tromp SC, Rensing B, et al. Permanent Percutaneous Carotid Artery Filter to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients: The CAPTURE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(7):829–39.
148. Masuda J, Yutani C, Ogata J, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Atheromatous embolism in the brain: A clinicopathologic analysis of 15 autopsy cases. *Neurology*. 1994;44(7):1231–7.
149. AZoM. Reducing Bubble Contamination in Particle Count Results Using Pressure [Internet]. Beckman Coulter, Life Sciences. 2014 [cited 2020 Oct 4]. Saved from URL: <https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=11288> P

150. Van Laanen JHH, Hendriks JM, Verhagen HJM, Van Beusekom HMM. Quantity, particle size, and histologic composition of embolic debris collected in a distal protection filter after carotid angioplasty and stenting: Correlation with patient characteristics, timing of carotid artery stenting, and procedural details. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(2):492–5.
151. Lines RW. Coulter Counter [Internet]. Thermopedia. 2011 [cited 2020 Oct 4]. Available from: <http://thermopedia.com/content/670/>
152. Myla S, Bacharach JM, Ansel GM, Dippel EJ, McCormick DJ, Popma JJ. Carotid artery stenting in high surgical risk patients using the FiberNet[®] embolic protection system: The EPIC trial results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(6):1-6.

Anexos

8. Anexos

Certificado de subvención para la investigación por parte del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y la Universidad Politécnica de Valencia



Instituto de Investigación
Sanitaria La Fe

Dirección Científico, Máximo Vento Torres

D. MAXIMO VENTO TORRES, EN CALIDAD DE DIRECTOR CIENTÍFICO DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA LA FE

CERTIFICA: Que D./D^a. Ignacio Sánchez Nevárez con DNI 23823056R, figura como investigador/a en el siguiente proyecto de investigación gestionado por este instituto de Investigación:

Ref: 2012/0516, P.I. Exp. 2012_0516_CRC_COLAB_UPV_LAFE_SANCHEZ

Nombre del proyecto: PAEPEV, Diseño de nuevo dispositivo de protección antiembólica en procedimientos endovasculares

Entidad de realización: INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA LA FE

Tipo de entidad: Organismo Público de Investigación

Ciudad entidad realización: VALENCIA, Comunidad Valenciana, España

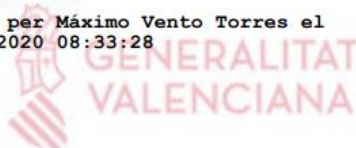
Nº de investigadores/as: 2

Fecha de inicio-fin: 19/12/2012 - 31/08/2013

Cuantía total: 3.000 €

Y para que así conste, a petición del interesado, se expide el presente certificado en Valencia a 17 de noviembre de 2020.

Firmat per Máximo Vento Torres el
18/11/2020 08:33:28



Máximo Vento Torres
Director Científico

Concesión de Beca de la Fundación de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascolar



fseacv

Fundación de la

Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascolar

José Manuel Domínguez González • Secretario FSEACV

Alcántara 4, 1ª dcha. • 28006 Madrid

Tel: 910 569 145 • secretaria@seacv.es

Madrid, a 8 de Noviembre de 2018

Apreciado Dr Sánchez

Por la presente, como Secretario de la FSEACV, le notifico que en la reunión del Patronato de la FSEACV, celebrada el 7 de Noviembre del año en curso, se ha decidido conceder la beca de ayuda a su proyecto de investigación Análisis de la eficacia y repercusión hemodinámica de los dispositivos de protección embólica para intervenciones endovasculares en un modelo hemodinámico in vitro. La cantidad máxima establecida en las bases de la convocatoria es de 8000 euros, que es lo que se le concede. Tal y como se explicita en dichas bases, el primer pago corresponde al 10% de dicha cantidad. Cada 6 meses se le solicitará un informe actualizado del estado del proyecto como condición para proceder al abono del siguiente 10%. Asimismo se le recuerda que la fecha límite para presentar resultados en forma de publicación en la revista Angiología es el 30 de Noviembre de 2020.

Lo que le comunico a los efectos oportunos.

Muchas gracias por su colaboración.



José Manuel Domínguez González
Secretario de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascolar



Certificado de la inscripción del Proyecto de Tesis en el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe



Dirección Científico, Máximo Vento Torres

D. MAXIMO VENTO TORRES, EN CALIDAD DE DIRECTOR CIENTÍFICO DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA LA FE

CERTIFICA: Que D./D^ª. Ignacio Sánchez Nevárez con DNI 23823056R, figura como investigador/a en el siguiente proyecto de investigación gestionado por este instituto de Investigación:

Ref: 2018/0661, P.I. Exp. 2018_0661_PP_SANCHEZ

Título del proyecto: Análisis de la eficacia y repercusión hemodinámica de los dispositivos de protección embólica para intervenciones endovasculares en un modelo hemodinámico in vitro.

Entidad financiadora: FUNDACIÓN SOCIEDAD ESPAÑOLA ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

Investigador principal: SANCHEZ NEVAREZ, MANUEL IGNACIO

Fecha Inicio: 07/01/2019 - Fecha Fin: 06/01/2024

Y para que así conste, a petición del interesado, se expide el presente certificado en Valencia a 30 de junio de 2020.

MAXIMO|
VENTO|
TORRES|

Firmado digitalmente por
MAXIMO|VENTO|
TORRES
Fecha: 2020.07.01
13:20:10 +02'00'

Máximo Vento Torres
Director Científico

Certificado de estancia en el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe



Valencia a 14 de julio de 2020.

El Dr. **Máximo Vento Torres**, como Director Científico de la entidad **FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE**, con NIF: G97067557 y domicilio social en Avda. Fernando Abril Martorell nº106 de Valencia,

CERTIFICA:

Que el Dr. MANUEL IGNACIO SANCHEZ NEVAREZ, con DNI 23823056R, desde el 07/01/2019 viene realizando tareas de investigación asociado al proyecto con el título: **"Análisis de la eficacia y repercusión hemodinámica de los dispositivos de protección embólica para intervenciones endovasculares en un modelo hemodinámico in vitro"**, del que es investigador principal.

Además, durante los meses de octubre y noviembre de 2019 ha estado realizando tareas de investigación con dedicación exclusiva en los laboratorios del Grupo de Investigación Acreditado en HEMOSTASIA, TROMBOSIS, ARTERIOSCLEROSIS Y BIOLOGÍA VASCULAR del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.

Y para que así conste a petición del interesado, se expide el presente certificado.

Saludos cordiales,

MAXIMO Firmado
|VENTO digitalmente por
TORRES MÁXIMO|VENTO|
TORRES
Fecha: 2020.07.14
13:19:49 +02'00'

Máximo Vento Torres
Director Científico

Publicación correspondiente al estudio piloto



ISSN (electrónico): 1695-2967 - ISSN (papel): 0003-3170

Angiología



Original

Análisis de la repercusión hemodinámica de dispositivos de protección embólica de red en un modelo *in vitro*

Hemodynamic impact analysis of mesh-type embolic protection devices in an in vitro model

Manuel Ignacio Sánchez Nevárez¹, Emma Plana Andani², Manuel Miralles Hernández³

¹Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ²Grupo de Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ³Departamento de Cirugía. Universidad de Valencia. Valencia

Resumen

Introducción: los dispositivos de protección embólica tipo red para procedimientos endovasculares carotídeos (DPER) son de uso habitual. Su objetivo es disminuir el riesgo de embolia cerebral secundaria a la manipulación y rotura de placa. Sus diferentes características hacen sospechar un distinto comportamiento que puede afectar a su eficacia.

Objetivo: valorar la repercusión hemodinámica provocada por los DPER analizando su resistencia al flujo en un modelo hemodinámico *in vitro* y comparar los resultados entre distintos dispositivos.

Materiales y métodos: se construyó un modelo de flujo pulsátil con suero salino fisiológico (SSF) y se estudiaron 4 DPER distintos con 5 mediciones por dispositivo para conocer el gradiente de presión en mmHg y resistencia en unidades de resistencia periférica (URP) antes y después de su despliegue. Se utilizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para datos pareados y el análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras. Se consideraron significativos los resultados con una $p < 0,05$.

Resultados: se realizaron 60 mediciones: 10 basales, 10 con catéter portador y 40 con filtro desplegado. El DPER1 presentó la mayor resistencia ($0,88 \pm 0,04$ URP), significativamente mayor al resto ($p = 0,041$). El DPER4 tuvo una resistencia mayor a DPER2 y DPER3 ($0,70 \pm 0,02$ frente a $0,57 \pm 0,08$ y $0,57 \pm 0,02$ URP, respectivamente), aunque no significativa ($p = 0,78$). No se observaron diferencias entre los DPER2 y DPER3. La forma de cono simétrica se asoció con mayor resistencia ($p = 0,002$). No se observaron diferencias de los parámetros medidos en función del material de fabricación.

Conclusiones: existen diferencias en los DPER en cuanto a resistencia al flujo que dependen de su diseño y porosidad. Los DPER con mayor resistencia son el DPER1 y DPER4, mientras que el DPER2 ofrece la menor resistencia al flujo en detrimento de su eficacia.

Palabras clave:
Filtro.
Endovascular.
Carótida. Modelo.
Hemodinámica.

Recibido: 04/02/2020 • Aceptado: 10/11/2019

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Sánchez Nevárez MI, Plana Andani E, Miralles Hernández M. Análisis de la repercusión hemodinámica de dispositivos de protección embólica de red en un modelo *in vitro*. *Angiología* 2020;72(4):178-185

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00101>


Correspondencia:

Manuel Ignacio Sánchez Nevárez. Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avenida de Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia
e-mail: sanchez_ign@gva.es

©Copyright 2020 SEACV y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-na/4.0/>).

Premio a mejor comunicación oral en el 11º Symposium Mediterráneo de Cirugía Vascul y Endovascular 2020

11 SYMPOSIUM MEDITERRÁNEO DE CIRUGÍA VASCULAR Y ENDOVASCULAR ONLINE

Organiza:  Hospital de Manises

2020
13 y 14 de noviembre


PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL

otorgado por el Comité Científico
a la comunicación titulada:


ANÁLISIS DE LOS EFECTOS HEMODINÁMICOS Y EFICACIA DE LOS DISPOSITIVOS DE PROTECCIÓN EMBÓLICA DE RED EN UN MODELO "IN VITRO"

Autores: Sánchez Nevárez, I.; Plana Andani, E.; Mursia, F.; Martínez López, R.; Ramos Moreno, I.; Miralles Hernández, M.;

Centro de Trabajo: Hospital Universitari I Politècnic La Fe. Valencia



Francisco J. Gómez Palonés
Presidente de la SCVACVE



Bader Al-Raies Bolaños
Presidente del comité organizador