



---

**UNIVERSIDADE DA CORUÑA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

---

**REVASCULARIZACIÓN CAROTÍDEA CON  
ANGIOPLASTIA Y *STENT*: PREDICTORES DE  
REESTENOSIS E INCIDENCIA DE COMPLICACIONES.**

---

**ANTONIO MORENO DIÉGUEZ**  
**Tesis Doctoral UDC, 2015**

---

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

---





---

**UNIVERSIDADE DA CORUÑA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

---

**REVASCULARIZACIÓN CAROTÍDEA CON  
ANGIOPLASTIA Y *STENT*: PREDICTORES DE  
REESTENOSIS E INCIDENCIA DE COMPLICACIONES.**

---

**ANTONIO MORENO DIÉGUEZ**  
**Tesis Doctoral UDC, 2015**

---

**DIRECTORES:**

Prof. Dr. Francisco Javier de Toro Santos

Prof. Dr. Isaac Manuel Fuentes Boquete

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

---



# INFORME SOBRE TESIS DOCTORAL

Los profesores del *Área de Anatomía y Embriología Humana* del Departamento de Medicina de la Universidad de A Coruña, **Dr. Francisco Javier De Toro Santos** y **Dr. Isaac Manuel Fuentes Boquete**

## HACEN CONSTAR:

Que D. **Antonio Moreno Diéguez**, Licenciado en Medicina, ha realizado bajo nuestra supervisión y dirección el trabajo titulado “**Revascularización carotídea con angioplastia y stent: predictores de reestenosis e incidencia de complicaciones**”.

Que este trabajo reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser defendido públicamente y optar al grado de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos este documento en A Coruña, a 11 de septiembre de 2015.

Dr. Francisco Javier de Toro Santos

Dr. Isaac Manuel Fuentes Boquete

---



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores de tesis, Dr. Javier de Toro y Dr. Isaac Fuentes.

Su criterio y competencia han guiado este trabajo. Y, en particular, al Dr. Javier de Toro, que sin su ayuda y amistad no hubiera sido posible llevarlo a cabo.

A mi maestro y amigo el Pr. Luc Picard:

La pasión que hoy tengo por la disciplina en la que trabajo no sería posible sin los valores que me transmitió: honestidad, excelencia, y sobretodo dedicación absoluta hacia nuestros pacientes.

A mi equipo actual:

En el deseo de que continúen este proyecto, aplicando la lealtad y el absoluto servicio a nuestros pacientes, les agradezco profundamente sus largas horas de complicidad y trabajo.

Al Dr. Francisco Hernández:

Su competencia y su enorme capacidad de trabajo me han hecho fácil lo difícil. Mi satisfacción es doble en tanto en cuanto me considero responsable de haberle puesto en el camino del Neurointervencionismo, que en su caso será brillante.

A mis padres:

Por su absoluta abnegación para facilitarme las herramientas necesarias para llevar a cabo mi proyecto vital y profesional.

A todos mis compañeros y colaboradores previos:

Por todo lo aprendido.

A Elena:

Sin ella nada tiene sentido. Su amor construye el mío día a día.

Sin su sacrificio y abnegación diarios nada de lo que he alcanzado hubiera sido posible; y, en particular, ser el padre de Helena e Inés, nuestros tesoros.

---





# ÍNDICE

Abreviaturas	I
Índice de figuras	V
Índice de tablas	VII
Resumen	IX
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Enfermedad cerebrovascular	3
1.2. Recuerdo anatómico de la vascularización cerebral y los troncos supraaórticos	4
1.2.1. Anatomía de los troncos supraaórticos	4
1.2.2. Anatomía de la arteria carótida interna	6
1.2.3. Anatomía de la circulación cerebral	7
1.3. Ictus isquémico y aterosclerosis carotídea	9
1.3.1. Concepto y clasificación	9
1.3.2. Epidemiología e impacto	11
1.3.3. Etiopatogenia de la aterosclerosis carotídea	14
1.3.4. Factores de riesgo	16
1.3.5. Manifestaciones clínicas	17
1.3.6. Diagnóstico de la estenosis carotídea	19
1.3.7. Tratamiento	24
1.3.8. Pronóstico y recidivas	27
1.4. Estado actual de las técnicas de revascularización carotídea	30
1.4.1. Selección del paciente	30
1.4.2. Trombo-endarterectomía carotídea	33
1.4.3. Angioplastia y <i>stent</i> carotídeo (ACS)	38
1.4.4. Estudios comparativos	42
1.4.5. Cirugía cardiovascular extracorpórea y ACS	48
1.5. Impacto de la reestenosis tras la RC	49
1.5.1. Definición y factores de riesgo	49
1.5.2. Reestenosis tras TEA	50
1.5.3. Reestenosis tras ACS	51
1.5.4. Estudios comparativos	52
1.5.5. Tratamiento	52
2. OBJETIVOS	55
2.1. Objetivos principales	57
2.2. Objetivos secundarios	57
3. MATERIAL Y MÉTODO	59
3.1. Población de estudio y criterios de selección	61
3.1.1. Criterios de inclusión	61
3.1.2. Criterios de exclusión	62
3.2. Variables de estudio. Definiciones	62

---

3.3. Técnica	63
3.3.1. Protocolo pre-operatorio	63
3.3.2. Detalles técnicos intraoperatorios	63
3.3.3. Protocolo post-operatorio	66
3.3.4. Protocolo de imagen	66
3.4. Análisis estadístico	67
4. RESULTADOS	69
4.1. Características de la población	71
4.2. Dispositivos empleados	72
4.3. Complicaciones técnicas intraprocedimiento	73
4.4. Complicaciones periprocedimiento y a 12 meses	73
4.5. Complicaciones en pacientes asintomáticos	75
4.6. Reestenosis a corto y largo plazo	76
4.7. Eventos hemodinámicos intraoperatorios	81
5. DISCUSIÓN	83
5.1. Utilidad de la ACS en el tratamiento de la ateromatosis carotídea	85
5.2. Características de los pacientes	86
5.3. Dispositivos empleados	87
5.4. Morbimortalidad global	88
5.5. Morbimortalidad en pacientes asintomáticos	89
5.6. Eventos hemodinámicos intraprocedimiento	90
5.7. Tasa de reestenosis	90
5.8. Predictores de reestenosis	92
6. CONCLUSIONES	95
7. REFERENCIAS	99
8. ANEXOS	121
Anexo I. Tipos Etiológicos y criterios diagnósticos (TOAST)	123
Anexo II. National Institute of Health Stroke Scale	125
Anexo III. Canadian Neurological Scale	127
Anexo IV. Artículos científicos y comunicaciones a congresos derivados de la tesis doctoral	129

---

## ABREVIATURAS

- AAS: ácido acetil salicílico.
- AB: arteria basilar.
- AHA: american heart association.
- AV: arteria vertebral.
- ACA: arteria cerebral anterior.
- ACAS: asymptomatic carotid atherosclerosis study.
- ACC: arteria carótida común.
- ACCD: arteria carótida común derecha.
- ACCI: arteria carótida común izquierda.
- ACED: arteria carótida externa derecha.
- ACEI: arteria carótida externa izquierda.
- ACS: angioplastia y *stent* carotídeo.
- ACI: arteria carótida interna.
- ACID: arteria carótida interna derecha.
- ACII: arteria carótida interna izquierda.
- ACM: arteria cerebral media.
- ACoA: arteria comunicante anterior.
- AComP: arteria comunicante posterior.
- ACP: arteria cerebral posterior.
- ACST: Asymptomatic Carotid Surgery Trial.
- AIT: accidente isquémico transitorio.
- Angio-TAC: angiotomografía computerizada multicorte.
- Angio-RM: angiorresonancia magnética.
- ASCD: arteria subclavia derecha.
- ASCI: arteria subclavia izquierda.
- BCID: brain cerebral ischemia database.
- C (1-7): segmentos carotídeos.
- CAVATAS: carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study.
- CCE: cirugía cardiovascular extracorpórea.
- CEMRA: contrast enhanced MR angiography.

- CREST: stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis.
- DM: diabetes mellitus.
- DPE: dispositivos de protección embólica.
- DPP: dispositivos de protección proximal.
- DTC: doppler transcraneal.
- Dúplex TSA-TC: ecografía de los troncos supraaórticos y transcraneal.
- EC: enfermedad coronaria.
- ECG: electrocardiograma.
- ECST: *european carotid surgery trial*.
- EEUU: Estados Unidos de América.
- EPICES: epidemiología del ictus en España.
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- EVA-3S: endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis.
- FA: fibrilación auricular.
- FD: filtros distales.
- FDA: US food and drug agency.
- GEECV: grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la sociedad Española de neurología.
- HDL: high density lipoprotein.
- HSA: hemorragia subaracnoidea.
- HTA: hipertensión arterial.
- HUVA: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
- IAM: infarto agudo de miocardio.
- IAP: isquemia arterial periférica.
- IC: intervalo de confianza.
- ICSS: international carotid stent study.
- IMT: grosor íntima-media.
- LDL: low density lipoprotein.
- NASCET: North american symptomatic carotid endarterectomy trial.
- NEDICES: neurological disorders in Central Spain.

- NIHSS: national institute of health stroke scale.
- NOMASS: Northern Manhattan Stroke Study.
- OMS: organización mundial de la salud.
- OR: odds ratio.
- RC: revascularización carotídea.
- RMN: resonancia magnética.
- RR: riesgo relativo.
- RRA: reducción del riesgo absoluto.
- SAPPHIRE: stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy.
- SPACE: stent-supported percutaneous angioplasty of the carotid artery versus endarterectomy.
- SPARCL: stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels.
- TA: tension arterial.
- TEA: trombo-endarterectomía arterial.
- TOAST: the TRIAL of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.
- TOF: time of flight.
- TSA: troncos supraaórticos.
- VPS: velocidad pico sistólico.



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Arteriografía de los troncos supraaórticos. Arco aórtico y origen de sus ramas principales .....	4
Figura 2	Arteriografía cerebral .....	5
Figura 3	Esquema anatómico de la arteria carótida interna (ACI) .....	6
Figura 4	Circulación anterior. Arteriografía cerebral que muestra los 7 segmentos de la arteria carótida interna y su bifurcación intracraneal en arteria cerebral media y arteria cerebral anterior .....	7
Figura 5	Circulación vertebro-basilar. Arteriografía cerebral que muestra la arteria vertebral derecha dando origen a la arteria basilar, y su bifurcación en arterias cerebrales posteriores (ACP) derecha e izquierda .....	8
Figura 6	Esquema anatómico del polígono de Willis y sus componentes .....	9
Figura 7	Factores implicados en la vulnerabilidad de la placa .....	16
Figura 8	Ecografía Doppler y Dúplex TSA sin alteraciones patológicas. Imagen espectral de la velocidad de flujo (izquierda) y ecografía color de TSA (derecha) .....	20
Figura 9	Angio RM. Secuencia 3D-TOF ( <i>time of flight</i> ). Imagen de la circulación intracraneal, evidenciando la ausencia de la arteria carótida interna izquierda y de sus ramas .....	21
Figura 10	Angio-TAC. Reconstrucción digital que muestra una estenosis de alto grado en el bulbo carotídeo .....	22
Figura 11	Arteriografía cerebral. Suboclusión de la arteria carótida interna derecha: “signo de la cuerda” .....	23
Figura 12	Medición de la estenosis carotídea extracraneal según NASCET y ECST .....	24
Figura 13	Técnicas de trombo-endarterectomía arterial (TEA) .....	34
Figura 14	Cierre de la pared arterial con un parche .....	34

Figura 15	Efecto de la trombo-endarterectomía carotídea en el análisis de los datos combinados de ECST y NASCET sobre el riesgo absoluto de ictus o muerte a los 3, 5 y 8 años de seguimiento según el grado de estenosis carotídea sintomática .....	37
Figura 16	Técnica básica de angioplastia y <i>stenting</i> carotídeo (ACS) ...	38
Figura 17	Dispositivos de protección embólica .....	40
Figura 18	Sistema Parodi de <i>shunt</i> AV .....	41
Figura 19	Tratamiento de reestenosis intra- <i>stent</i> mediante angioplastia .....	53
Figura 20	Angioplastia carotídea con filtro de protección distal .....	65
Figura 21	Angioplastia carotídea con dispositivo de protección proximal .....	65



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I	Ictus: etiología y frecuencia .....	10
Tabla II	Subtipos etiológicos de ictus según la clasificación TOAST .....	11
Tabla III	Prevalencia de la aterosclerosis carotídea en la población general y en grupos seleccionados .....	13
Tabla IV	Sensibilidad y especificidad de las diferentes técnicas no invasivas en el diagnóstico de estenosis carotídea .....	23
Tabla V	Estudio NASCET. Beneficio de la endarterectomía arterial (TEA) según el grado de estenosis .....	26
Tabla VI	Factores que incrementan el riesgo de ictus recidivante en pacientes con estenosis carotídea .....	29
Tabla VII	Condiciones de alto riesgo para la realización de una trombo-endarterectomía arterial (TEA) .....	32
Tabla VIII	Metaanálisis de estudios comparativos entre ACS y TEA ...	46
Tabla IX	Factores demográficos, comorbilidad y factores de riesgo de las poblaciones estudiadas .....	71
Tabla X	Criterios de indicación para pacientes tratados con dispositivo de protección proximal .....	72
Tabla XI	Dispositivos de protección embólica utilizados en nuestra serie de ACS .....	72
Tabla XII	<i>Stents</i> carotídeos utilizados .....	73
Tabla XIII	Comparación de complicaciones periprocedimiento entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos .....	73
Tabla XIV	Incidencia de ictus durante el seguimiento a 12 meses en pacientes sintomáticos y asintomáticos .....	74
Tabla XV	Complicaciones mayores post-operatorias en pacientes asintomáticos y comparación entre procedimientos con o sin dispositivo de protección embólica (DPE) .....	76
Tabla XVI	Seguimiento y reestenosis .....	76
Tabla XVII	Resultados post-procedimiento y reestenosis a 30 días y 12 meses .....	77

Tabla XVIII	Asociación entre las características clínicas y la presencia de reestenosis a 30 días .....	78
Tabla XIX	Asociación entre las características clínicas y la presencia de reestenosis a 12 meses .....	79
Tabla XX	Modelo de regresión logística multivariante ajustada por edad .....	80
Tabla XXI	Eventos hemodinámicos intraprocedimiento .....	81
Tabla XXII	Morbilidad perioperatoria en los estudios controlados y randomizados, en comparación con nuestra serie (Moreno <i>et al.</i> , 2014) .....	88
Tabla XXIII	Definición e incidencia de reestenosis en los principales estudios aleatorizados .....	91

## **I. RESUMEN**

### **1. Introducción**

El beneficio de la revascularización carotídea (RC) está limitado por la duración de la técnica empleada (endarterectomía, angioplastia con *stent*). La aparición de reestenosis tras la cirugía, aunque generalmente es asintomática, puede incrementar el riesgo de ictus o ser subsidiaria de un nuevo tratamiento. Existe en la literatura un gran desconocimiento sobre los factores relacionados con las reestenosis a corto y largo plazo tras los procedimientos de RC.

### **2. Objetivo**

El objetivo principal de nuestro estudio es recoger la morbimortalidad de nuestra serie y determinar los factores pronósticos relacionados con la reestenosis.

### **3. Método**

Análisis retrospectivo de una muestra de 231 pacientes que recibieron tratamiento revascularizador con ACS en la sección de Neurorradiología Intervencionista de nuestro Centro entre 2005 y 2011. Se registró la incidencia de complicaciones mayores perioperatorias (infarto de miocardio, ictus, muerte) e ictus a largo plazo, y se realizó un seguimiento al año mediante ecografía. Se determinó la tasa de reestenosis y se analizaron los posibles factores clínicos, demográficos y terapéuticos implicados.

### **4. Resultados**

La morbimortalidad total de nuestra serie fue del 6,9%. Analizando la incidencia de complicaciones mayores y los efectos hemodinámicos intraoperatorios, a pesar del elevado riesgo quirúrgico de la muestra, no se detectaron desviaciones respecto a las principales series publicadas. La tasa de reestenosis a un año fue del 3,8%, la mitad de ellas durante el primer mes. En el análisis estadístico de todas las variables de estudio se encontró una relación entre el género femenino y la reestenosis precoz ( $p=0,04$ ).

### **5. Discusión**

El número de complicaciones mayores perioperatorias en nuestro Centro se mantiene dentro del mínimo exigido. En nuestro estudio, las mujeres parecen

tener mayor riesgo de restenosis a 30 días después de ACS. No se encontró influencia del género ni de otros factores en las reestenosis a largo plazo.

## **6. Conclusiones**

Contrariamente a lo descrito por otros trabajos, el género femenino se comporta como un predictor independiente respecto al desarrollo de reestenosis en los procedimientos de angioplastia carotídea. La identificación de elementos de riesgo puede ayudar a elaborar estrategias terapéuticas y de seguimiento.

## **I. RESUMO**

### **1. Introducción**

O beneficio da revascularización carotídea (RC) está limitado pola duración da técnica empregada (endarterectomía, angioplastia con *stent*). A aparición de reestenosis tras a cirurxía, aunque xeneralmente é asintomática, pode incrementar o risco de ictus ou ser subsidiaria dun novo tratamento. Existe na literatura un gran descoñecemento sobre os factores relacionados coas reestenosis a curto e longo prazo tras os procedementos de RC.

### **2. Obxectivo**

O obxectivo principal do noso estudo é recoller a morbimortalidade da nosa serie e determinar os factores prognósticos relacionados coa reestenose.

### **3. Método**

Análise retrospectivo dunha mostra de 231 doentes que recibiron tratamento revascularizador con ACS na sección de Neurorradioloxía Intervencionista do noso Centro entre 2005 e 2011. Rexistrouse a incidencia de complicacións maiores perioperatorias (infarto de miocardio, ictus, morte) e ictus a longo prazo, e realizouse un seguimento ao ano mediante ecografía. Determinouse a taxa de reestenose e se analizaron os posibles factores clínicos, demográficos e terapéuticos implicados.

### **4. Resultados**

A morbimortalidade total da nosa serie foi do 6,9%. Analizando a incidencia de complicacións maiores e os efectos hemodinámicos intraoperatorios, a pesar do elevado risco cirúrxico da mostra, non se detectaron desviacións respecto ás principais series publicadas. A taxa de reestenose a un ano foi do 3,8%, a metade delas durante o primeiro mes. Na análise estatística de todas as variables de estudo, encontrouse unha relación entre o género feminino e a reestenose precoz ( $p=0,04$ ).

### **5. Discusión**

O número de complicacións maiores perioperatorias no noso Centro se mantén dentro do mínimo exigido. No noso estudo, as mulleres parecen ter maior risco de reestenose a 30 días despois de ACS. Non se encontrou influencia do xénero nin de outros factores nas reestenosis a longo prazo.

## **6. Conclusións**

Contrariamente ao descrito por outros traballos, o xénero feminino se comporta como un predictor independente respecto ao desenvolvemento de reestenose nos procedementos de angioplastia carotídea. A identificación de elementos de risco pode axudar a elaborar estratexias terapéuticas e de seguimento.

## **I. ABSTRACT**

### **1. Introduction**

The benefit of carotid revascularization (CR) is limited by the length of the technique used (endarterectomy, angioplasty with stent). The occurrence of restenosis after surgery, although usually asymptomatic, may increase the risk of stroke or be a subsidiary of a new treatment. In the literature there is great ignorance about the factors associated with restenosis in the short and long term after RC procedures.

### **2. Objective**

The main aim of our study is to collect the morbidity and mortality of our series and determine the prognostic factors associated with restenosis.

### **3. Method**

Retrospective analysis of a sample of 231 patients who received revascularization treatment with ACS in Interventional Neuroradiology section of our center between 2005 and 2011. The incidence of major perioperative complications (myocardial infarction, stroke, death) and long-term stroke was recorded, and one year follow-up was performed using ultrasound. The restenosis rate was determined and possible clinical, demographic and therapeutic factors involved were analyzed.

### **4. Results**

The overall morbidity and mortality in our series was 6.9%. Analyzing the incidence of major complications and intraoperative hemodynamic effects, despite the high surgical risk of the sample, no deviations were detected with respect to the published series. The restenosis rate at one year was 3.8%, half of them in the first month. In the statistical analysis of all study variables relationship between the female and early restenosis ( $p = 0.04$ ) it was found.

### **5. Discussion**

The number of perioperative major complications in our center is maintained within the required minimum. In our study, women appear to be at greater risk of restenosis 30 days after ACS. No influence of gender or other factors found in the long-term restenosis.

## **6. Conclusions**

Contrary to the findings of other work, female gender behaves as an independent predictor regarding the development of restenosis in carotid angioplasty procedures. The identification of risk factors can help develop therapeutic and monitoring strategies.







# 1. INTRODUCCIÓN



## 1.1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La enfermedad cerebrovascular es uno de los motivos más frecuentes de asistencia neurológica urgente y constituye un grave problema de salud pública. Su importancia dentro de los sistemas sanitarios de salud se debe a su alta incidencia y a los costes que generan sus cuidados. El creciente interés científico y la demanda de asistencia sanitaria hacen de las estrategias de prevención un aspecto clave en la investigación y tratamiento de la enfermedad vascular cerebral.

Dentro de los subtipos etiológicos de ictus, la primera diferenciación debe establecerse entre ictus isquémicos y hemorrágicos, ya que precisan un abordaje distinto. El ictus isquémico tiene lugar en alrededor del 85% de los casos <sup>1</sup>, y se produce como consecuencia del bloqueo de la circulación sanguínea en un territorio arterial. Siguiendo la clasificación TOAST <sup>2</sup> (*the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*), que divide los infartos isquémicos basados en su mecanismo de origen, la enfermedad ateromatosa carotídea puede ser la causa principal hasta en el 25% de los pacientes, <sup>3,4</sup> siendo además el subtipo de ictus con la tasa más elevada de recidivas. <sup>5,6</sup> La importancia de estos datos radica en que se trata de una de las causas prevenibles de ictus isquémico.

La placa carotídea no es solo un factor de riesgo de ictus, sino que también es un conocido marcador de infarto de miocardio y muerte cardiovascular <sup>7-9</sup>. Para el tratamiento de estas placas la angioplastia con *stent* carotídeo (ACS) supone una opción de revascularización cada vez más utilizada como alternativa a la trombo-endarterectomía carotídea (TEA).

Aunque los resultados de los distintos ensayos aleatorizados que comparan ambas técnicas muestran resultados contradictorios debido a su heterogeneidad <sup>10</sup>, la ACS está ampliamente aceptada y extendida en la práctica clínica habitual por tratarse de una técnica mínimamente invasiva con un bajo número de complicaciones <sup>11</sup>.

Independientemente del tipo de revascularización, las complicaciones periprocedimiento han disminuido en el tiempo, demostrándose un claro

beneficio a corto plazo en términos de prevención de ictus comparado con la mejor opción de tratamiento médico. Sin embargo, a largo plazo el beneficio de la revascularización todavía está limitado por la ocurrencia de reestenosis, que está asociado con un incremento moderado de riesgo de ictus <sup>12</sup>.

En este sentido, existen resultados contradictorios sobre la duración de ambas técnicas de revascularización <sup>13,14</sup>. Sin embargo, todavía no hay consenso sobre el algoritmo de tratamiento de la reestenosis tras la revascularización carotídea.

## **1.2. RECUERDO ANATÓMICO DE LA VASCULARIZACIÓN CEREBRAL Y DE LOS TRONCOS SUPRAAÓRTICOS**

### **1.2.1. Anatomía de los troncos supraaórticos**

La aorta ascendente tiene unos 5 cm de longitud. Desde su origen en la base del ventrículo izquierdo, la aorta asciende en dirección oblicua por detrás del esternón. El cayado aórtico consta primero del arco aórtico. El arco aórtico (fig. 1) se encuentra en el mediastino superior, empezando a la altura de la segunda articulación esternocostal derecha.



**Figura 1.** Arteriografía de los troncos supraaórticos. Arco aórtico y origen de sus ramas principales

Las ramas mayores que se originan desde el arco aórtico son el tronco braquiocefálico, la arteria carótida común izquierda (ACCI) y la arteria subclavia izquierda (ASCI). El tronco braquiocefálico asciende posterolateral a la tráquea, y se bifurca en dos ramas terminales, la arteria subclavia derecha (ASCD) y la arteria carótida común derecha (ACCD) <sup>15</sup>.

La ACCI se origina desde el arco aórtico justo distal al origen del tronco braquiocefálico. Inicialmente asciende por delante de la tráquea, y después se sitúa posterolateral ascendiendo a lo largo de su cara izquierda. Al alcanzar aproximadamente el borde superior del cartílago tiroides, la ACCI se bifurca en las arterias carótidas interna izquierda (ACII) y externa izquierda (ACEI).

La ACCD se origina del tronco braquiocefálico y asciende posterolateralmente separada de la ACCI por la tráquea, la glándula tiroides, la laringe y la faringe. Aproximadamente a la altura de C4 o C5 la ACCD termina dividiéndose en la arteria carótida interna derecha (ACID) y la arteria carótida externa derecha (ACED) <sup>15</sup>.

Las arterias carótidas comunes (ACC) típicamente no poseen ramas propias (fig. 2).

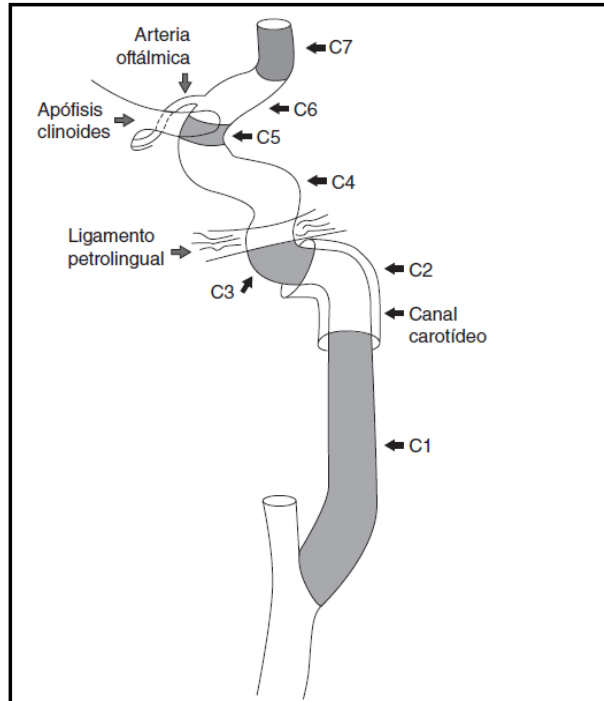


**Figura 2.** Arteriografía cerebral. Arteria carótida común (ACC) y bifurcación carotídea en arteria carótida interna (ACI, izquierda) y externa (ACE, derecha)

Las ASCI y ASCD dan origen a sendas arterias vertebrales (AV), así como las arterias torácicas internas, los troncos tirocervicales y costocervicales.

### 1.2.2. Anatomía de la arteria carótida interna

La arteria carótida interna (ACI) puede dividirse en 7 segmentos <sup>16</sup> (fig. 3).



**Figura 3.** Esquema anatómico de la arteria carótida interna (ACI). Tomado de Bouthillier *et al.* <sup>16</sup>

El primer segmento (C1) es el cervical, y comprende el bulbo carotídeo y el segmento ascendente. El bulbo carotídeo es el segmento de mayor diámetro (7,5 mm) y es el que más frecuentemente se afecta por aterosclerosis. El segmento ascendente tiene un diámetro promedio de 4,7 mm.

El segmento C2 o petroso comienza cuando la ACI entra en el canal carotídeo en el hueso petroso (temporal). Consta de dos subsegmentos, el primero ascendente y el segundo horizontal.

El segmento C3 o *lacerum* se extiende desde el final del conducto petroso hasta el ligamento petrolingual.

El segmento C4 o cavernoso se origina después del ligamento petrolingual, transcurre por dentro del seno cavernoso y consiste en tres subsegmentos: posterior-ascendente, horizontal y anterior-ascendente. Las uniones del



segundo subsegmento con el primero y el tercero conforman la rodilla posterior y anterior, respectivamente.

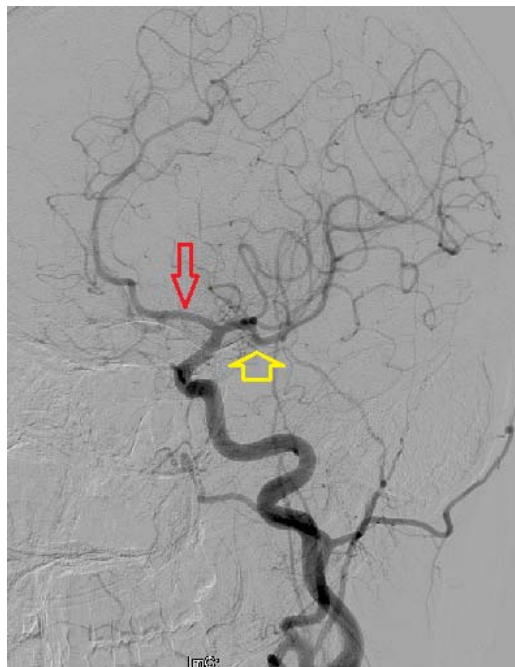
El segmento C5 o clinoides consta de un corto trayecto en forma de cuña que se origina a partir del anillo dural proximal y finaliza en el anillo dural distal.

El segmento C6 u oftálmico se origina después del anillo dural distal, culmina justo antes del origen de la arteria comunicante posterior (ACoP) y da origen a la arteria oftálmica.

El último tramo es el C7 o comunicante, y tras dar origen a la ACoP y a la arteria coroidea anterior, finaliza cuando la ACI da sus dos ramas terminales, la arteria cerebral media (ACM) y la arteria cerebral anterior (ACA).

### 1.2.3. Anatomía de la circulación cerebral

La arteria cerebral media (ACM) es la mayor de las dos ramas terminales de la ACI (fig. 4). La ACM nutre a la mayor parte de la superficie lateral de los hemisferios cerebrales; por ello la isquemia y el infarto ocurren más frecuentemente en este territorio vascular. La ACM se divide anatómicamente en cuatro segmentos (horizontal, insular, opercular, ramas corticales) <sup>17</sup>.

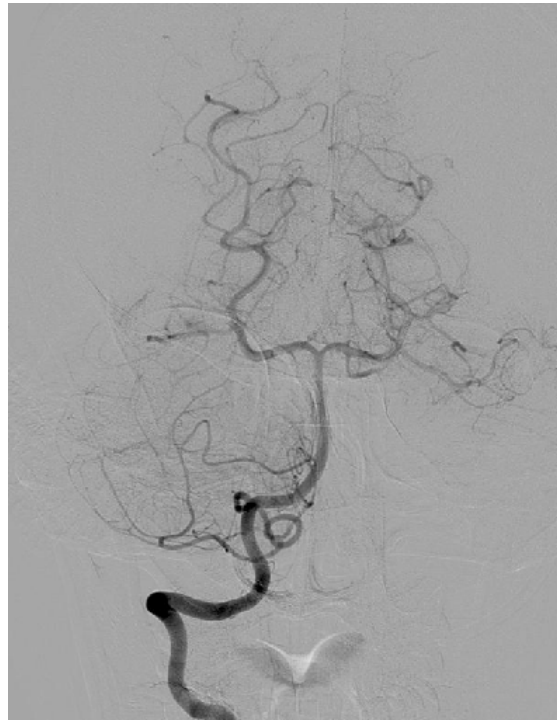


**Figura 4.** Circulación anterior. Arteriografía cerebral que muestra los 7 segmentos de la arteria carótida interna y su bifurcación intracraneal en arteria cerebral media (ACM, flecha amarilla) y arteria cerebral anterior (ACA, flecha roja)

La arteria cerebral anterior (ACA) es la otra rama terminal de la ACI y vasculariza los dos tercios anteriores de la superficie cerebral medial y una pequeña región de la corteza que se extiende una distancia variable sobre la convexidad. La ACA se divide en tres segmentos (precomunicante, poscomunicante y ramas corticales) <sup>18</sup>.

Las dos arterias cerebrales posteriores (ACP) son las ramas terminales principales de la arteria basilar (AB), que surge como tronco único en la confluencia de las AV (sistema vertebrobasilar) (fig. 5). Cada ACP vasculariza el área posterolateral del lóbulo parietal y el lóbulo occipital ipsilateral <sup>19</sup>.

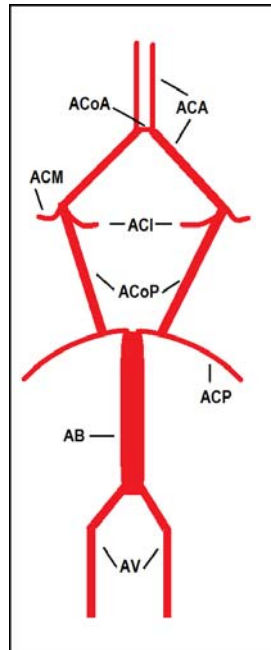
La ACP se divide anatómicamente en cuatro segmentos (precomunicante, *ambiens*, cuadrigémino, calcarino).



**Figura 5.** Circulación vertebro-basilar. Arteriografía cerebral que muestra la arteria vertebral derecha dando origen a la arteria basilar, y su bifurcación en arterias cerebrales posteriores (ACP) derecha e izquierda

Por medio de pequeñas ramas piales, las ramas corticales de estas arterias se anastomosan con las otras arterias cerebrales en las denominadas zonas limítrofes. Las zonas limítrofes representan la confluencia de los territorios de las ACM, ACA y ACP <sup>20</sup>.

El gran anillo anastomótico que conecta las circulaciones anteriores de ambos lados con el sistema vertebrobasilar (circulación posterior) se denomina círculo o polígono de Willis <sup>21</sup>. Se encuentra sobre la silla turca, dentro de las cisternas supraselar e interpeduncular. Rodea la superficie ventral del diencéfalo y está adyacente a los nervios y tractos ópticos. El polígono de Willis completo consta de: dos ACI, dos ACA, la ACoA, dos ACoP, la AB y las dos ACP (fig. 6).



**Figura 6.** Esquema anatómico del polígono de Willis y sus componentes. ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media; ACA: arteria cerebral anterior; ACP: arteria cerebral posterior; ACoP: arteria comunicante posterior; ACoA: arteria comunicante anterior; AB: arteria basilar; AV: arteria vertebral

## 1.3. ICTUS ISQUÉMICO Y ATEROMATOSIS CAROTÍDEA

### 1.3.1. Concepto y clasificación

El ictus se define por la aparición súbita de signos o síntomas neurológicos focales o globales causados por una lesión isquémica o hemorrágica. Por convenio, se acepta que dichos síntomas deben persistir más de 24 horas. Cuando los síntomas se resuelven en menos de 24 horas, se utiliza el término accidente isquémico transitorio (AIT) <sup>22</sup>. La isquemia cerebral implica una disminución significativa del flujo sanguíneo en la totalidad (isquemia global) o en determinadas áreas (isquemia focal) del cerebro.

Pueden definirse principalmente cuatro tipos de ictus (Tabla I). La mayor parte (80-85%) son debidos a la oclusión aguda de una arteria cerebral, lo que se denomina ictus isquémico. La hemorragia intracraneal intraparenquimatosa ya sea primaria o secundaria constituye la segunda causa de ictus (15%). Menos frecuentemente pueden ser debidos a enfermedad oclusiva de un seno venoso o a la presencia de hemorragia en el espacio subaracnoideo (HSA).

Este trabajo se centra en discutir los elementos diagnósticos y terapéuticos del ictus isquémico, que por su elevada incidencia es el que tiene mayor impacto en la sociedad.

<b>Tabla I. Ictus: etiología y frecuencia.</b>	
<b><i>Tipo de ictus</i></b>	<b><i>Porcentaje</i></b>
Isquémico	80-85
Hemorragia intracraneal intraparenquimatosa <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Primaria</li> <li>▪ Hipertensiva</li> <li>▪ Angiopatía amiloide</li> <li>▪ Malformación vascular</li> <li>▪ Miscelánea (tumor, fármacos, coagulopatía)</li> </ul>	15
Hemorragia subaracnoidea no traumática <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aneurismática</li> <li>▪ No aneurismática</li> </ul>	5
Trombosis venosa cerebral <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oclusión de senos venosos</li> <li>▪ Trombosis aislada de venas corticales</li> </ul>	1

Dentro de los diferentes subtipos de ictus isquémico, el aterotrombótico, relacionado con la presencia de placas en grandes vasos que condicionen estenosis superiores al 50%, es una causa comúnmente identificada. La clasificación TOAST (Tabla II, anexo I) es la más utilizada para diferenciar los infartos cerebrales en sus diferentes subtipos etiológicos.

**Tabla II. Subtipos etiológicos de ictus según la clasificación TOAST.**

1. Ictus aterotrombótico. Aterosclerosis de arteria grande
2. Ictus cardioembólico
3. Ictus lacunar. Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial
4. Ictus de causa inhabitual
5. Ictus de origen indeterminado

La identificación de la causa subyacente del ictus es un elemento importante de la práctica clínica diaria, guiando la toma de decisiones y el pronóstico individual del paciente. El registro EPICES <sup>23</sup>, de reciente publicación, tiene como objetivo el cálculo de la frecuencia de los diferentes tipos de ictus atendidos por neurólogos en hospitales públicos españoles, además de la prevalencia de los diferentes factores de riesgo vascular. En sus resultados se observó que el 87,6% de los pacientes padeció un ictus isquémico, y el 12,4% una hemorragia cerebral. Del total de pacientes con ictus isquémico, el subtipo más frecuente de ictus isquémico fue el aterotrombótico en un 28,4%. Casi el 10% de los pacientes tuvieron un AIT previo, y de ellos casi el 50% padecieron un infarto aterotrombótico posterior. Como se había publicado con anterioridad <sup>5,6</sup>, el ictus aterotrombótico aparece como el subtipo de ictus con mayor tasa de recidivas.

En otras series publicadas, la ateromatosis carotídea aparece como la causa principal del ictus en aproximadamente el 25% de los pacientes <sup>3-5,24,25</sup>.

Estos datos apoyan la necesidad de incrementar los esfuerzos para implementar Unidades de trabajo orientadas al tratamiento del ictus y en concreto a las estrategias de revascularización carotídea.

### **1.3.2. Epidemiología e impacto**

La enfermedad cerebrovascular tiene un considerable impacto socio-económico en el mundo occidental. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el ictus es la tercera causa mundial de muerte por detrás de las enfermedades cardíacas y el cáncer, y es la principal de discapacidad en nuestro medio, con una prevalencia a nivel mundial del 0,2% <sup>26</sup>. Se considera

que el 30% de los pacientes que tienen un ictus fallecen, el 30% quedan con discapacidad grave y el 40% pueden recuperarse sin secuelas significativas <sup>27</sup>. En los próximos años se cree que puede aumentar la incidencia mundial de ictus de forma paralela al envejecimiento de la población, estimándose en 2023 un incremento del 30% con respecto a los números de 1983 <sup>28</sup>. Estas abultadas cifras hacen de esta patología un problema de salud pública y un área creciente de carga económica generada por los cuidados sanitarios y la asistencia a la discapacidad.

Actualmente, el 3-4% de los recursos destinados a la sanidad en los países occidentales se dedican al ictus <sup>29</sup>. Los costes directos e indirectos derivados de la atención al ictus en EEUU se estimaron en 68,9 billones de dólares en 2009. La carga económica y el coste a lo largo de la vida de un paciente con ictus varían considerablemente según el subtipo, con un promedio de 103.576 dólares (90.981 para el ictus isquémico, 123.565 para la hemorragia cerebral y 228.030 para la hemorragia subaracnoidea) <sup>30</sup>.

La incidencia de ictus es variable dentro de las diferentes regiones geográficas, dependiendo de factores genéticos y ambientales. Mientras que en los países de raza oriental es más prevalente el infarto hemorrágico, en los países occidentales tiene mayor peso el infarto isquémico. Como ejemplo, en 2004 se produjeron 700.000 casos de ictus en EEUU, de los que cerca de 150.000 fallecieron. La prevalencia de ictus en EEUU es de 5,7 millones. De esos eventos el 88% fueron infartos isquémicos, 9% hemorrágicos y 3% hemorragias subaracnoideas (HSA). En Japón la prevalencia de ictus es de 1,4 millones (61% isquémicos, 25% hemorrágicos y 11% HSA), con cerca de 132.000 fallecimientos a causa de esta patología <sup>31</sup>.

Las cifras son mucho más elevadas en países como Finlandia, donde en hombres se llegan a registrar 270 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año, mientras que en Italia descienden a 100 casos por 100.000 habitantes y año. La media según datos de la OMS se sitúa en torno a los 200 casos nuevos por 100.000 habitantes y año <sup>23</sup>.

Según datos de 2011 de la *American Heart Association*, en EEUU el ictus es la tercera causa de mortalidad, y la estenosis carotídea es la principal causa entre el 20-25% de los casos <sup>4</sup>.

Un análisis secundario <sup>32</sup> de los registros prospectivos *Northern Manhattan Stroke Study* (NOMASS) y *Berlin Cerebral Ischemia Database* (BCID) estimaron una prevalencia de estenosis carotídea de alto grado  $\geq 60\%$  medida por ecografía dúplex de los troncos supra-aórticos (TSA) del 14% y 21%, respectivamente.

Moussa encontró una incidencia de estenosis asintomática en el 2-9% de la población general <sup>33</sup>. En la misma línea, se muestra una revisión detallada de Qureshi <sup>34</sup> y colaboradores (Tabla III) de la prevalencia de estenosis asintomáticas en la población general y en grupos seleccionados. La importancia de estos datos epidemiológicos radica en que la enfermedad carotídea es una de las causas prevenibles de ictus isquémico.

**Tabla III. Prevalencia de la ateromatosis carotídea en la población general y en grupos seleccionados.**

<b><i>Categoría de paciente</i></b>	<b><i>Prevalencia</i></b>
Población general	2-18%
Pre-cirugía cardiovascular	8-21%
Enfermedad arterial periférica	15-37%
Post-radiación de cabeza y cuello	12-35%

En España, el ictus es la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en varones, siendo la principal causa de discapacidad en ambos géneros <sup>35</sup>. Se trata además de la segunda causa de demencia, por detrás de la Enfermedad de Alzheimer.

Debido a la importancia de estos datos, en nuestro país no hemos sido ajenos al interés por el estudio de esta patología y a introducir los últimos avances terapéuticos. De hecho, la mortalidad ha disminuido en los últimos 10 años a pesar del envejecimiento de la población <sup>35</sup>. A pesar de estos progresos, los datos de incidencia y prevalencia de ictus son limitados debido a la escasez de estudios y a la heterogenicidad de las poblaciones estudiadas.

El estudio NEDICES <sup>36</sup> calculó la prevalencia para toda la vida en tres poblaciones de más de 65 años localizadas en tres regiones del centro de España. La tasa cruda de prevalencia edad-específica (en tanto por ciento

poblacional) fue de 4,9 para todo evento cerebral vascular, incluyendo ictus transitorios (AIT). Las cifras de prevalencia obtenidas no difirieron sustancialmente de las de otros importantes estudios previos españoles <sup>37</sup>.

El estudio IBERICTUS <sup>1</sup> observó prospectivamente a poblaciones de diferentes provincias con el objetivo de calcular la incidencia de ictus en nuestro país, y analizando múltiples fuentes de datos. La tasa cruda de ictus (por 100.000 habitantes-año) fue de 166,9, y para AIT de 36,7, con diferencias individuales según el género. La tasa global de todos los eventos cerebrales vasculares estandarizada a la población española (por 100.000 habitantes-año) fue de 186,9. Estos datos son coincidentes con lo publicado en otros estudios realizados en nuestro país <sup>38-39</sup>, por lo que la incidencia presumiblemente se encuentra alrededor de 200 casos por 100.000 habitantes-año. Estos dos estudios han dado estimaciones muy robustas, respecto a estudios previos, por su gran denominador y su base poblacional.

El registro EPICES <sup>23</sup>, tiene como objetivo el cálculo de la frecuencia de los diferentes tipos de ictus atendidos por neurólogos en hospitales públicos españoles, además de la prevalencia de los diferentes factores de riesgo vascular. En sus resultados se observó que el 87,6% de los pacientes padeció un ictus isquémico, y el 12,4% una hemorragia cerebral.

### **1.3.3. Etiopatogenia de la ateromatosis carotídea**

El endotelio vascular es el responsable de mantener la indemnidad de la pared arterial mediante la liberación equilibrada de sustancias pro-aterogénicas (tromboxano, angiotensina II, trombina, endotelina, etc) y anti-aterogénicas (prostaciclina, óxido nítrico, serotonina, histamina, etc). Los factores de riesgo vascular, efectos hemodinámicos y algunos productos humorales específicos pueden ocasionar disfunción endotelial, un proceso sistémico y potencialmente reversible <sup>41</sup>. El estrés mecánico de la pared endotelial, ocasionado por el *jet* sanguíneo sobre las bifurcaciones arteriales y en concreto sobre el bulbo carotídeo, favorece estos procesos.

El proceso de formación de la placa ateromatosa no difiere de forma significativa de las lesiones coronarias <sup>42</sup>. La lesión inicial está causada por la



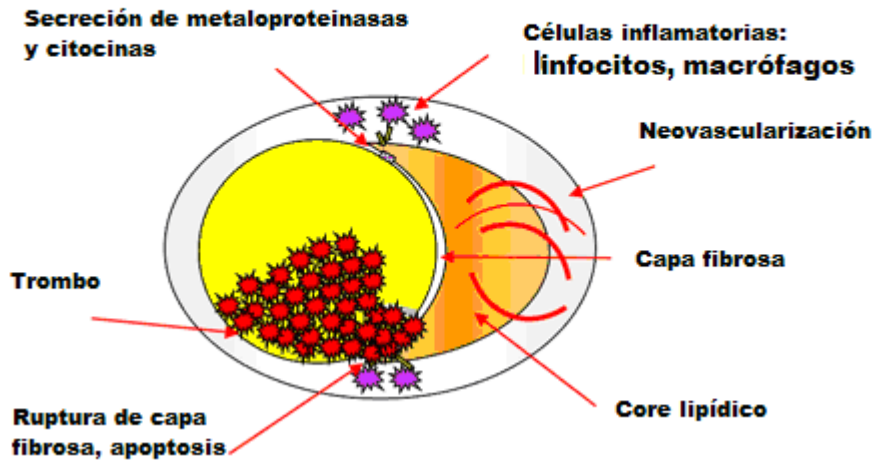
acumulación lipídica en la íntima. Estas partículas producen activación oxidativa y liberación de citocinas que inducen la expresión de moléculas de adhesión y quimiocinas que facilitan la migración de monocitos dentro de la pared arterial. Estos monocitos pasan a ser macrófagos cargados de lípidos, que secretan más citocinas, radicales libres y metaloproteinasas de matriz. Las células musculares lisas migran de la capa media a la íntima, proliferan y elaboran una matriz extracelular compuesta de un núcleo lipídico y una capa fibrosa que lo rodea, la cápsula fibrosa, que posteriormente puede calcificarse. Finalmente la placa invade la luz arterial y causa una estenosis. La disrupción de la placa conduce a la formación de un trombo con el progresivo estrechamiento de la luz y la aparición de eventos clínicos.

Si no se interviene precozmente en el control de los factores de riesgo, la placa ateromatosa evoluciona a la vulnerabilidad: reducción del espesor de la cápsula fibrosa <sup>43</sup>, ulceración <sup>44</sup>, hemorragia intraplaca por rotura de *vasa vasorum* <sup>45</sup>, núcleo lipídico necrótico de gran tamaño (> 40%) <sup>46,47</sup> o trombosis *in situ* <sup>48</sup>. Histológicamente, la placa vulnerable exhibe un abundante infiltrado inflamatorio-macrofágico <sup>49</sup>. Se ha descrito asimismo un aumento de la neovascularización de la placa a través de los *vasa vasorum* <sup>50</sup>. Cada uno de estos factores se asocia a un mayor riesgo de fenómenos embólicos arterio-arteriales.

Sin embargo, no todas las placas vulnerables tienen la capacidad de generar embolias. De hecho, también pueden ser encontradas en las arterias carótidas de pacientes asintomáticos <sup>44</sup>. Para explicar este fenómeno se ha descrito la teoría del “paciente vulnerable”, que incorpora el concepto de trombofilia o estado pro-trombótico transitorio propiciado por diversos gatillos <sup>51</sup>. Se ha observado que estos pacientes muestran valores elevados de proteína C reactiva, leucocitos en sangre, metaloproteinasas, enzimas proteolíticas y otros marcadores biológicos <sup>52-56</sup>. Estos marcadores, íntimamente relacionados con procesos inflamatorios y de estrés oxidativo, serían mediadores para la transformación de placas no vulnerables en vulnerables. Como se observa en la Figura 7, todos estos mecanismos fisiopatogénicos implicados influyen en la ruptura de la capa fibrosa de la placa y en la formación de un trombo endoluminal.

Este énfasis sobre la estructura de la placa ha hecho evolucionar el concepto de “estenosis carotídea” hacia el de “enfermedad carotídea”, donde se incluyen factores relacionados con la vulnerabilidad de la placa.

## PLACA VULNERABLE



**Figura 7.** Factores implicados en la vulnerabilidad de la placa. Adaptado de Nighoghossian *et al.* <sup>48</sup>

### 1.3.4. Factores de riesgo

Los factores de riesgo que predisponen a la enfermedad carotídea son los mismos que los implicados en la arteriosclerosis de grandes vasos: género masculino, raza blanca, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad arterial periférica, hipercolesterolemia (LDL elevado o HDL disminuido), tabaquismo, cardiopatía isquémica. La carga de factores riesgo de los pacientes con enfermedad carotídea, incluso asintomática, es mayor que en aquellos que han sufrido un ictus de causa no carotídea <sup>7</sup>.

La edad es el factor más determinante para la formación de placas carotídeas, con un notable incremento en el área de la placa entre los 45 y los 70 años <sup>57</sup>. Comparados con las mujeres, los hombres tienen con mayor frecuencia ateromatosis carotídea y más riesgo de padecer un ictus <sup>58</sup>. Esto se debe a que, en las mujeres, las placas son más estables y con menor carga inflamatoria <sup>59</sup>.

La raza blanca tiene con mayor frecuencia estenosis extracraneales superiores al 50% respecto a los negros u orientales, que tienen mayor tendencia a presentar aterosclerosis intracraneal <sup>60</sup>.

El control de los factores de riesgo modificables continúa siendo de máxima importancia para la prevención de la arteriosclerosis y sus consecuencias clínicas. La HTA se relaciona tanto con el área de placa como con su progresión <sup>61</sup>. La DM potencia el efecto de otros factores genéticos y ambientales, por lo que se trata de otro factor de riesgo importante <sup>62</sup>. Los niveles totales de colesterol se asocian al área de la placa y a su progresión, y la terapia antilipemiente intensiva con estatinas es capaz de reducir el volumen de la placa y de mejorar su estabilidad y morfología <sup>63</sup>. El tabaquismo es otro factor que contribuye significativamente a la carga ateromatosa <sup>64</sup>. Comparado con los demás subtipos de ictus, la hipercolesterolemia y el tabaquismo parecen ser los factores diferencialmente asociados a enfermedad carotídea. Recientes trabajos <sup>65</sup>, restan importancia al peso específico de los factores de riesgo tradicionales, apuntando a la contribución de otros factores menos conocidos como la infección previa, factores psicosociales, y el estado inmunitario, así como determinantes genéticos involucrados en la inflamación y la disfunción endotelial <sup>66,67</sup>.

En este sentido, se han investigado biomarcadores como la proteína C reactiva o las metaloproteinasas de matriz para identificar a los pacientes con placas potencialmente inestables, pero su fiabilidad para predecir la aparición de eventos clínicos todavía no ha quedado establecida <sup>52-54</sup>.

### **1.3.5. Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la isquemia cerebral se basan en distintos factores que incluyen la disminución de flujo, la localización y duración y el volumen del tejido afectado <sup>68</sup>. Para provocar déficits neurológicos transitorios (AIT) o establecidos (ictus) como consecuencia de una estenosis u oclusión carotídea, la circulación colateral intracraneal debe ser deficiente. Diversos mecanismos que involucran a la placa pueden ser los causantes de la isquemia cerebral, incluyendo:

- 1) Fenómenos de trombosis local sobre la placa vulnerable con la posterior embolización arterio-arterial distal.
- 2) Ateroembolismo de cristales de colesterol u otros debrís ateromatosos (p.e. placas de Hollenhorst).

- 3) Oclusión trombótica aguda de una arteria extracraneal debido a la ruptura de la placa.
- 4) Desintegración estructural de la pared arterial como consecuencia de disección o hematoma subintimal.
- 5) Factores hemodinámicos causantes de disminución grave del flujo (< 20% respecto al hemisferio contralateral) <sup>69</sup>.
- 6) Excepcionalmente pueden encontrarse embolismos cardiacos impactados sobre placas estenosantes.

Los ictus isquémicos producidos por enfermedad carotídea suelen ocasionar cuadros neurológicos de mayor gravedad que los producidos por otros mecanismos, como la enfermedad de pequeño vaso. La mayor gravedad se debe a que los infartos suelen ser de gran tamaño. Su localización suele ser córtico-subcortical, con predominio por el territorio de la ACM. Por ello, además de los signos clásicos deficitarios motores y/o sensitivos, el paciente con ictus isquémico de causa carotídea suele presentar signos corticales como afasia, negligencia, anosognosia, extinción sensitiva o alteraciones visuoespaciales.

Un hallazgo clínico distintivo es el compromiso retiniano bajo la forma de ceguera monocular transitoria (*amaurosis fugax*) ipsilateral a la enfermedad carotídea. Menos frecuentemente puede producirse un cuadro no reversible. Suele instalarse en pocos segundos como un telón (desplazamiento vertical de arriba hacia abajo) o una cortina (desplazamiento lateral) que rápidamente afecta la visión de un solo ojo hasta producir la amaurosis. Ésta suele durar escasos segundos o minutos (generalmente menos de 10 minutos). También puede comenzar como un oscurecimiento progresivo de la visión en el ojo afectado. Estos fenómenos transitorios se producen por hipoflujo en la arteria oftálmica o por microembolización desde la ACI a la arteria central de la retina, con posterior recanalización mediada por el sistema fibrinolítico endógeno <sup>70</sup>.

En pacientes con infartos en territorios limítrofes, pueden suceder manifestaciones atípicas, como debilidad de predominio proximal. Estos infartos suelen implicar estenosis carotídeas 90-99%, implicando mecanismos hemodinámicos <sup>71</sup>. Rara vez, los pacientes con estenosis de alto grado bilaterales pueden imitar síntomas relativos a la circulación vertebro-basilar. En

estos casos, se suele observar flujo en dirección hacia la circulación anterior a través de las arterias comunicantes posteriores <sup>72</sup>.

Otros eventos neurológicos no focales pueden ser consecuencia de una estenosis carotídea, como amnesia global transitoria, síndrome confusional, síncope, vértigo aislado, mareo no rotatorio, debilidad bilateral o movimientos estereotipados tipo "limb-shacking". Una pequeña proporción de pacientes se presenta con sintomatología referida al hemisferio dominante, como pérdida de memoria, dificultades en la audición o en la fluencia del lenguaje. El significado de estos eventos no focales está menos estudiado <sup>73</sup>.

El hallazgo de un soplo carotídeo es un dato exploratorio clásico que puede conducir al diagnóstico de una estenosis carotídea.

### **1.3.6. Diagnóstico de la estenosis carotídea**

El hallazgo de un soplo carotídeo tiene baja sensibilidad (11-51%), pero alta especificidad (94-99%) para la presencia de arteriosclerosis carotídea <sup>74</sup>. Conforme aumenta el grado de estenosis, la intensidad del soplo es mayor y su tono es más agudo. Cuando la estenosis es mayor del 90%, el soplo habitualmente desaparece por disminución del flujo, aunque puede persistir un murmullo en estenosis superiores al 90%, e incluso tras la oclusión completa del vaso (probablemente por aumento del flujo en la carótida externa).

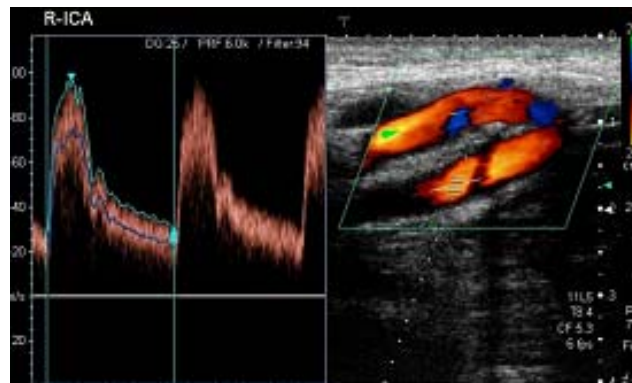
Aproximadamente un 25% de los soplos carotídeos detectados en la exploración son sintomáticos, y este hallazgo es probable que se relacione con una estenosis carotídea significativa <sup>74</sup>. Aunque la auscultación de las arterias cervicales es una práctica de rutina en la exploración de un paciente de alto riesgo vascular, el hallazgo de un soplo carotídeo aislado se correlaciona más frecuentemente con arteriosclerosis sistémica (IAM, muerte cardiovascular) que como marcador de enfermedad cerebrovascular <sup>75,76</sup>. En el estudio más amplio de cribado realizado en pacientes asintomáticos, la prevalencia de estenosis carotídea > 35% en aquellos pacientes sin soplo fue de 6,6%, y la prevalencia de estenosis > 75% fue de 1,2%. Por lo tanto, el hallazgo de un soplo carotídeo tiene una sensibilidad y un valor predictivo positivo relativamente bajos para la detección de estenosis hemodinámicamente significativas <sup>77</sup>. La escasa

fiabilidad de este hallazgo ha hecho que algunas organizaciones médicas (incluyendo la *US Preventive Services Task Force* y la *Canadian Task Force*)<sup>78</sup> hayan dejado de recomendar el examen sistemático de soplos carotídeos en pacientes asintomáticos.

Todo paciente que ha sufrido un ictus isquémico debe ser evaluado con pruebas de imagen para determinar la presencia o ausencia de enfermedad carotídea, tanto extra como intracraneal:

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

Los estudios de dúplex (ecografía Doppler) de TSA combinan la información morfológica de la ecografía con los datos hemodinámicos del estudio Doppler, siendo la técnica de elección inicial no invasiva para el estudio vascular de un paciente con un ictus isquémico o con un soplo carotídeo incidental<sup>79</sup> (fig. 8).



**Figura 8.** Ecografía Doppler y Dúplex TSA sin alteraciones patológicas. Imagen espectral de la velocidad de flujo (izquierda) y ecografía color de TSA (derecha)

En estos estudios se incluyen las siguientes técnicas:

- A. Ecografía bidimensional. Aporta información sobre las características de la placa, que tienen valor pronóstico (tamaño, ulceración, hemorragia intraplaca, calcificaciones, trombo mural, grosor íntima-media). Concretamente, en pacientes asintomáticos, el grosor íntima-media (IMT) es un marcador de ateromatosis coronaria y de ictus<sup>80</sup>.
- B. Doppler continuo y pulsado. Evalúan las velocidades del flujo y las resistencias distales, estimando el grado de estenosis y la posibilidad

de estenosis más distal. Distinguen adecuadamente la estenosis leve de la grave, con una elevada sensibilidad (99%) y especificidad (85%) en manos expertas.

- C. Doppler color direccional. Complementa el estudio Doppler continuo o pulsado, y evalúa la presencia de turbulencias en el flujo.
- D. Doppler de potencia (Power-Doppler). Permite delimitar mejor el borde interno del vaso y el contorno de la placa. En estenosis críticas, por encima del 95%, permiten diferenciarlas de la oclusión completa con mayor fiabilidad que las técnicas anteriores.

Los estudios de dúplex pueden completarse con otros que valoran la repercusión hemodinámica de la estenosis carotídea, como el doppler transcraneal (DTC). Los estudios de vasorreactividad cerebral (con carbógeno o con acetazolamida) pueden ayudar a seleccionar a pacientes de mayor riesgo, y los estudios de la circulación periorbitaria como el doppler periorbitario o la oculopletismografía. Algunos Centros se basan solamente en los estudios dúplex para indicar la cirugía de una estenosis carotídea, pero en la mayoría se exige otra prueba confirmatoria no invasiva.

La angio-RM con tiempo de vuelo (TOF, *time of flight*, fig. 9) no requiere el uso de contraste paramagnético. Sin embargo, el contraste administrado de forma dinámica para la visualización de todo el árbol arterial, desde su inicio en el cayado aórtico hasta los vasos terminales, ha logrado mejorar sustancialmente la calidad de las imágenes <sup>81</sup>.



**Figura 9.** Angio RM. Secuencia 3D-TOF (*time of flight*). Imagen de la circulación intracraneal, evidenciando la ausencia de la arteria carótida interna izquierda y de sus ramas.

Este método es conocido por su acrónimo en inglés como CEMRA (*contrast enhanced MR angiography*). Al igual que la RM sin contraste, sobreestima el

grado de estenosis en obstrucciones graves preoclusivas. Por otra parte, requiere periodos más prolongados de adquisición, aunque menores que los de la A-RMN por TOF, lo que puede resultar en una disminución de la calidad de las imágenes si el paciente se mueve.

La angio-TAC (fig. 10) incorpora la posibilidad de obtener imágenes de todo el árbol arterial en un tiempo menor que la CEMRA, evitando de esta manera los artefactos por movimiento. Requiere contraste yodado que debe ser administrado mediante una bomba por personal entrenado. Esta técnica permite visualizar con mayor exactitud los aspectos anatómicos de la arteria, así como los componentes de la placa. El rendimiento diagnóstico puede ser mayor cuando se evalúan las imágenes en forma dinámica.



**Figura 10.** Angio-TAC. Reconstrucción digital que muestra una estenosis de alto grado en el bulbo carotídeo.

Las técnicas diagnósticas no invasivas (dúplex TSA, angio-TAC y angio-RM) ofrecen cifras de sensibilidad y especificidad equiparables para el diagnóstico de la estenosis u oclusión carotídea, en comparación con la técnica de referencia (Tabla IV) <sup>82-84</sup>.

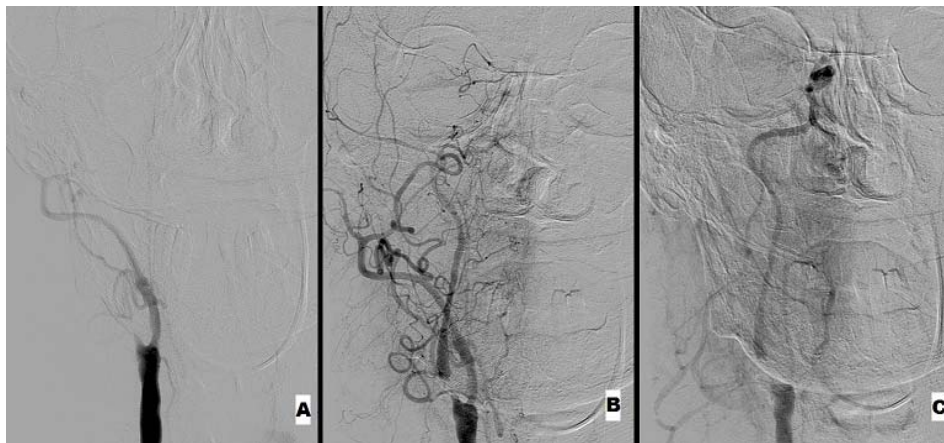
La prueba de referencia (“patrón de oro”) es la arteriografía de TSA con sustracción digital, que en el diagnóstico de la aterosclerosis de arterias cervicales se realiza cuando son discordantes los hallazgos en las pruebas no invasivas o para planificar una intervención quirúrgica. Como inconveniente, puede presentar potenciales complicaciones, ya que exige un acceso vascular arterial. Se basa en la adquisición de imágenes mientras se inyecta selectivamente contraste intraarterial, por lo que es capaz de diagnosticar de forma más fiable las estenosis de alto grado. Por ejemplo, en la estenosis



carotídea pseudoclusiva (99%) se produce un retraso en la opacificación arterial objetivable sólo en fases tardías (“signo de la cuerda”, fig. 11). Como ventajas adicionales, aporta información adicional sobre la hemodinámica cerebral, como la circulación colateral, lesiones en localizaciones poco accesibles para otras técnicas, ulceración de la placa e información anatómica precisa que nos permita seleccionar la mejor opción terapéutica. Es una técnica no exenta de riesgos (insuficiencia renal, hematoma local), realizada por operadores expertos presenta un riesgo de embolismo cerebral inferior al 1%<sup>85</sup>.

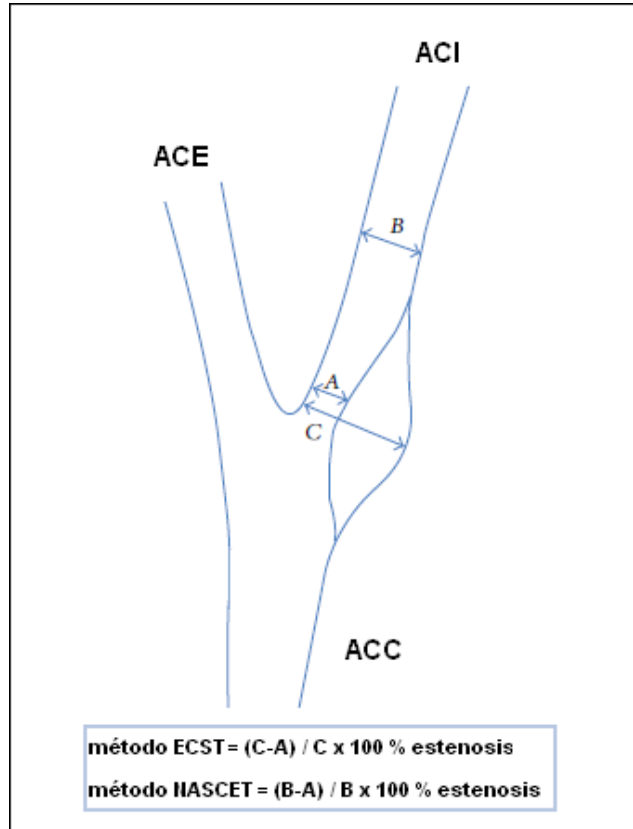
**Tabla IV. Sensibilidad y especificidad de las diferentes técnicas no invasivas en el diagnóstico de estenosis carotídea.**

GRADO DE ESTENOSIS / TÉCNICA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
<b>Estenosis <math>\geq 70\%</math></b>		
Dúplex TSA	86	87
Angio-RM	93	83
Angio-TAC	85	93
<b>Oclusión</b>		
Dúplex TSA	96	100
Angio-RM	98	100
Angio-TAC	97	99



**Figura 11.** Arteriografía cerebral. Suboclusión de la arteria carótida interna derecha: “signo de la cuerda”. Se inyecta contraste selectivamente en la arteria carótida común derecha, apreciándose oclusión del bulbo carotídeo derecho en fase arterial precoz (A), opacificación lenta de la porción cervical en fase arterial tardía (B) y de la porción cavernosa durante la fase venosa (C)

En cuanto a la medición del grado de estenosis existen varios métodos. Los más difundidos son los que fueron utilizados en los estudios NASCET<sup>86</sup> (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) y ECST (*European Carotid Surgery Trial*)<sup>87</sup> (fig. 12). El más ampliamente utilizado es el del NASCET<sup>86</sup>. Si bien ambos métodos son fiables y tienen una buena correlación, es necesario aplicar una fórmula para homologar las mediciones:  $ECST = 40 + (0,6 \times NASCET)$ .



**Figura 12.** Medición de la estenosis carotídea extracraneal según NASCET y ECST.

### 1.3.7. Tratamiento

La ateromatosis cervical es la causa de aproximadamente un 20-25% de los ictus isquémicos<sup>4,5,23-25,89</sup>. Todo paciente con ateromatosis de TSA precisa una evaluación de los factores de riesgo vascular, como HTA, hiperlipemia, DM, sobrepeso y tabaquismo. La detección y el control eficaz de estas patologías determinan una disminución significativa de la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cerebrovascular<sup>90</sup>.

En el tratamiento de la estenosis carotídea, el grado de estenosis y la sintomatología asociada son los factores que determinan básicamente la

elección entre una actitud conservadora y un tratamiento intervencionista más agresivo. En el caso de las estenosis vertebrales, no existe actualmente suficiente evidencia para recomendar el manejo intervencionista sobre el tratamiento médico <sup>90</sup>.

El tratamiento médico de la enfermedad vascular está encaminado a reducir la frecuencia de eventos isquémicos, y comprende la antiagregación y el control de los factores de riesgo vascular. Estas actuaciones incluyen <sup>90</sup>: a) diagnóstico de los factores de riesgo; b) abandono de hábitos nocivos (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, sedentarismo, drogas); c) dieta (específica para cada perfil de riesgo) y descenso de peso; d) antiagregantes plaquetarios; e) antihipertensivos, y f) estatinas.

Las cifras de presión arterial deberían mantenerse por debajo de 140/90 mm Hg una vez pasada la fase aguda del ictus. En hipertensos con DM se deben mantener cifras < 130/80 mmHg, y en los pacientes con insuficiencia renal y proteinuria > 1 g/24 h el objetivo debe ser alcanzar y mantener presiones < 125/75 mmHg. Las cifras de colesterol LDL deben mantenerse por debajo de 100 mg/dl. Se debe realizar un control estricto de la hiperglucemia y del sobrepeso, promover el ejercicio físico y la abstención completa de tabaco.

La anticoagulación oral no ha demostrado mayor eficacia que la antiagregación en la estenosis carotídea. Los antiagregantes plaquetarios disminuyen el riesgo de ictus y son componentes indispensables de cualquier esquema de prevención primaria y secundaria. Tal vez por este motivo no existen estudios que hayan evaluado su efecto sobre la regresión de la placa carotídea. Los antiagregantes que pueden utilizarse son los siguientes: aspirina 300 mg/día (Adiro®, comp. 300 mg); clopidogrel 75 mg/día (Plavix® comp. 75 mg); ticlopidina 250 mg/12 h (Tiklid® comp. 250 mg), triflusal 300 mg/12 h (Disgren® cáps. 300 mg). La doble antiagregación (aspirina más clopidogrel) sólo está recomendada de rutina en pacientes con *stent* carotídeo durante el primer mes (posteriormente antiagregación simple). Aunque no hay estudios concluyentes, es una práctica habitual añadir anticoagulación con heparina i.v. en perfusión en pacientes con estenosis carotídea y AIT de repetición ipsilateral “in crescendo”, o con ictus establecido que progresa a pesar de la antiagregación.

Las estatinas son un grupo de fármacos hipolipemiantes que han demostrado eficacia para retrasar la progresión del IMT, gracias a diferentes mecanismos (descenso del colesterol LDL, acción antiinflamatoria, prevención de la formación del trombo) que como resultado final producen la estabilización de la placa de ateroma. En patología cerebrovascular han demostrado eficacia en prevención secundaria a altas dosis (atorvastatina 80 mg/día), como se demostró en el estudio SPARCL <sup>91</sup> (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*). Aunque es una práctica habitual el tratamiento con estatinas en un paciente con estenosis carotídea significativa, todavía no existe una evidencia sólida que lo recomiende como prevención primaria <sup>90</sup>.

El tratamiento intervencionista de la estenosis carotídea incluye la tromboendarterectomía carotídea quirúrgica (TEA) y la ACS. Ambos procedimientos reducen de forma significativa el riesgo absoluto de ictus recidivante. Aunque la TEA es una técnica más conocida y extendida, en los últimos años se han producido importantes avances técnicos en la terapia endovascular <sup>92</sup>.

En el estudio NASCET <sup>86</sup> (Tabla V), que evaluó el beneficio de la TEA frente a AAS en pacientes sintomáticos, se observó que el mayor beneficio se obtiene en aquellos pacientes que tienen una estenosis de alto grado, con una reducción del riesgo relativo del 16%. Los pacientes que están entre el 50 y el 70% tienen un beneficio más modesto, pero significativo. Por encima del 99% y por debajo del 30% el beneficio se iguala y puede estar incluso contraindicado.

<b>Tabla V. Estudio NASCET. Beneficio de la endarterectomía arterial (TEA) según el grado de estenosis. RRA: reducción del riesgo absoluto.</b>			
	<b>%RRA</b>	<b>Valor p</b>	<b>Seguimiento</b>
<b>Pseudooclusión</b>	-1,7	0,19	5 años
<b>70-99%</b>	16	<0,001	5 años
<b>50-69%</b>	4,6	0,04	5 años
<b>30-49%</b>	3,2	0,6	5 años
<b>&lt;30%</b>	-2,2	0,05	5 años

En pacientes asintomáticos, el estudio ACAS <sup>93</sup> reclutó pacientes asintomáticos con estenosis carotídea entre 60 y 99%, y el ACST <sup>94</sup> pacientes sin historia de

ictus o AIT en los 6 meses previos, con estenosis entre 60 y 75%. Ambos estudios mostraron el beneficio de la TEA para la reducción del riesgo de ictus. La ACS es una técnica que se realiza sin necesidad de anestesia general y que requiere menos días de ingreso, por lo que se considera la técnica apropiada para pacientes de alto riesgo quirúrgico (enfermedad cardíaca significativa, EPOC grave, oclusión carotídea contralateral) o en aquellos en los que la TEA tiene bajas probabilidades de éxito (cirugía radical o radioterapia cervical previas, reestenosis tras una TEA). Recientemente el estudio CREST <sup>95</sup> (*Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis*) ha analizado la morbilidad perioperatoria y a los cuatro años en pacientes con estenosis carotídeas sintomáticas y asintomáticas, sin detectarse diferencias entre ambas técnicas. En este ensayo clínico randomizado se encontró un mayor riesgo de infarto de miocardio en el grupo de la TEA y de ictus en el grupo de la ACS durante el período perioperatorio. Se detectó además una interesante interacción entre la edad y el tratamiento, mostrando una tendencia más favorable en pacientes jóvenes a favor de la ACS y en pacientes mayores a favor de la TEA (punto de corte 70 años), probablemente debido a la presencia de tortuosidad vascular en este tipo de pacientes. En la misma línea, varios metaanálisis han comparado la morbilidad y las tasas de ictus dentro del primer mes y el primer año, sin encontrar diferencias significativas tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos <sup>96,97</sup>.

### **1.3.8. Pronóstico y recidivas**

La estenosis carotídea es un importante factor de riesgo de ictus isquémico. El riesgo de ictus ipsilateral recidivante en los pacientes con estenosis de la arteria carótida es mucho mayor que el riesgo de un primer ictus, y está claramente relacionado con la gravedad de la estenosis.

Por otro lado, la aterosclerosis de las arterias cervicales es una variable predictiva sólida e independiente de infarto de miocardio y muerte vascular; un riesgo que aumenta con el grado de estenosis <sup>98</sup>. En un estudio de salud pública en la población general, la tasa de mortalidad anual (principalmente por enfermedades cardiovasculares) fue del 3,4% en pacientes con estenosis

carotídea detectada mediante ecografía, frente al 1,2% en sujetos sin estenosis<sup>99</sup>.

Diferentes trabajos señalan que el ictus aterotrombótico es el que tiene mayor número de recidivas, llegando al 26% a los tres meses en pacientes con AIT<sup>5,6</sup>. Según los datos del registro prospectivo EPICES<sup>23</sup>, publicado en 2012, casi el 10% de los pacientes con ictus isquémico presentaron un AIT previo, y de ellos, más del 40% desarrollaron un ictus aterotrombótico.

En el estudio NASCET<sup>86</sup>, el riesgo de ictus ipsilateral recidivante era del 3,7% por año en pacientes con una estenosis carotídea inferior al 50%. Dicho riesgo se elevó al 4,4% en pacientes con estenosis entre el 50 y el 69%, y al 27% en los que tenían un estenosis entre el 75 y el 94%. Sin embargo, este aumento del riesgo de ictus se observa principalmente durante los 2 o 3 años posteriores al primer cuadro isquémico. A continuación el riesgo vuelve a reducirse de forma estable. El estudio ECST<sup>87</sup> mostró resultados similares.

Aunque en pacientes asintomáticos la tasa de ictus ipsilateral es menor (1-3% / año), en pacientes con estenosis 75-94% el riesgo de ictus aumenta hasta el 18%<sup>86</sup>. También se han comprobado tasas de ictus del 9-17% y de progresión del grado de estenosis de 4-29% / año en seguimientos prolongados<sup>100,101</sup>.

En el estudio NASCET<sup>86</sup> se analizaron de forma separada varios subgrupos de pacientes, observando un incremento dramático del riesgo de ictus a 24 meses en aquellos pacientes que presentaban ulceración en la placa, actuando este factor de forma sinérgica con el grado de estenosis<sup>102</sup>. También aquellos pacientes con ictus y edad > 75 años<sup>103</sup> y oclusión carotídea contralateral<sup>104</sup> tuvieron mayor riesgo de ictus recidivante.

Además del grado de estenosis y de la presencia de ulceración, la irregularidad de la superficie de la placa es un factor de riesgo independiente de ictus<sup>105</sup>. En un análisis combinado del ECST y del NASCET<sup>106</sup>, el riesgo de ictus ipsilateral descendía con el tiempo a partir del último suceso, aumentaba con la edad y era mayor en varones que en mujeres, así como en los pacientes con ictus hemisféricos respecto de los que presentaban síntomas retinianos o diabéticos<sup>107</sup>.

Otros factores de riesgo que implican mayor riesgo son la progresión rápida de la estenosis <sup>108</sup>, las lesiones carotídeas inestables detectadas con ecografía <sup>109</sup>, el compromiso hemodinámico cerebral <sup>110</sup>, la presencia de infartos cerebrales silentes <sup>111</sup> y una frecuencia elevada de microembolias en el DTC <sup>112,113</sup>.

<b>Tabla VI. Factores que incrementan el riesgo de ictus recidivante en pacientes con estenosis carotídea.</b>	
Ictus durante los 24 meses previos	Alto grado de estenosis (75-94%)
Edad > 75 años	Género masculino
Oclusión carotídea contralateral	Estenosis rápidamente progresiva
Placa ulcerada	Placa irregular
Placa blanda	Síntomas hemisféricos
Infartos silentes ipsilaterales	Reserva hemodinámica disminuida
Microembolias detectadas con DTC	

El riesgo de ictus parece disminuir en los pacientes con un grado muy elevado de estenosis o pseudooclusión (>99%), definido en la arteriografía por el “signo de la cuerda”. En el estudio NASCET <sup>86</sup>, los pacientes en el brazo médico con pseudooclusión presentaron un riesgo de ictus en un año del 11,1%, el cual era inferior al riesgo de los pacientes con estenosis 90-94% y prácticamente equivalente al riesgo de los pacientes con estenosis 70–89% <sup>114</sup>. Es posible que un flujo postestenótico bajo pueda proteger al cerebro del infarto al reducir la frecuencia de embolias cerebrales <sup>115</sup>.

De forma similar, los pacientes con oclusión completa sintomática de la ACI tienen un riesgo general de ictus del 5,5% por año y un riesgo de ictus ipsilateral del 2,1% por año <sup>116</sup>. Algunos estudios <sup>117,118</sup> indican que el riesgo de ictus recidivante puede ser mayor en los pacientes con oclusión carotídea con parámetros hemodinámicos alterados.

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

### 1.4.1. Selección del paciente

Aunque la trombo-endarterectomía arterial carotídea (TEA) comenzó a practicarse en 1954 <sup>118</sup>, no fue hasta los años 90 cuando una serie de estudios randomizados demostraron la superioridad de la TEA sobre el tratamiento farmacológico en pacientes con estenosis carotídea significativa en prevención primaria y secundaria. Con la aparición de las técnicas endovasculares, varios ensayos clínicos han comparado la eficacia y seguridad de ambas técnicas, mostrando resultados contradictorios. Existe controversia sobre cuál de estas dos técnicas se debe posicionar como primera opción en el algoritmo terapéutico, en qué perfil de pacientes resulta apropiado o no su uso, así como sobre la evidencia de eficacia y seguridad disponible para ambas.

Un aspecto que puede condicionar la indicación e incrementar los riesgos del procedimiento es la modalidad anestésica elegida (general o local). Aunque en ambas técnicas queda a elección del operador, la ACS se tolera mejor bajo condiciones de anestesia local que la TEA. En comparación con la TEA, la ACS evita la necesidad de incisión en el cuello, que podría conducir a lesiones nerviosas y complicaciones de la herida. El coste también es posiblemente menor que el de la cirugía, ya que la estancia hospitalaria se reduce.

De acuerdo con las guías de 2011 de numerosas sociedades médicas <sup>90</sup>, actualmente pueden recomendarse las siguientes pautas de tratamiento según el grado de estenosis (calculados según el método NASCET) y la sintomatología:

1. Estenosis asintomáticas. La selección de pacientes asintomáticos debe realizarse basado en la comorbilidad, expectativas de vida y características individuales, explicando al paciente el balance riesgo-beneficio y teniendo en cuenta sus preferencias (recomendación clase I, nivel de evidencia C). En pacientes con estenosis <60% no se recomienda tratamiento revascularizador. En pacientes con



estenosis >70% puede recomendarse TEA si el riesgo perioperatorio de muerte, ictus o IAM es bajo (recomendación clase IIa, nivel de evidencia A). La ACS puede recomendarse en aquellos pacientes con estenosis >60% medidas con arteriografía o >70% medidas con dúplex, pero su eficacia todavía no está bien establecida (recomendación clase IIb, nivel de evidencia B).

2. Estenosis sintomáticas. Se incluyen las estenosis carotídeas que producen clínica de amaurosis monocular transitoria ipsilateral, o síntomas hemisféricos ipsilaterales transitorios, o un ictus isquémico hemisférico ipsilateral, en los seis meses previos.

- A. Estenosis < 50%: se recomienda tratamiento conservador.
- B. Estenosis 50-99%: se recomienda tratamiento con TEA (recomendación clase I, nivel de evidencia A) o ACS (recomendación clase I, nivel de evidencia B) cuando el grado de estenosis es superior al 70% medido por técnicas no invasivas o mayor del 50% si se documenta mediante angiografía y la tasa de ictus y morbilidad perioperatoria no excede el 6%.
- C. Oclusión crónica: tratamiento conservador.

No se debe realizar tratamiento intervencionista con TEA o ACS si el ictus hemisférico ipsilateral ha sido grave y no ha existido recuperación funcional, o ésta es mínima. Tampoco si existe una enfermedad terminal o con esperanza de vida inferior a 5 años. En los ictus establecidos se suele esperar al menos 3 semanas tras el episodio para realizar la TEA o la ACS, por el mayor riesgo de hemorragia por reperfusión en las fases iniciales. En los pacientes con amaurosis monocular transitoria (amaurosis *fugax*) o con síntomas hemisféricos transitorios, el tratamiento revascularizador no debe demorarse cuando esté indicado. Si no se decide intervención, se debe realizar un dúplex de control cada 6-12 meses. Los pacientes de mayor riesgo clínico son los que presentan síntomas hemisféricos (en relación a los retinianos), los hombres (respecto a las mujeres), y aquellos que tienen placas de ateroma inestables (con ulceración, hemorragia intraplaca y/o trombo mural).

El beneficio de la revascularización carotídea (RC) es mayor en pacientes de 75 años o más, lo que se explica porque su riesgo de recidiva bajo tratamiento médico sobrepasa ampliamente al riesgo de ictus o muerte perioperatorios. Así, la edad de forma aislada no debe de contraindicar ninguna de las dos técnicas, si la expectativa de vida es igual o superior a 5 años.

Se debe evitar en general remitir a un paciente a un Centro para TEA o ACS si la morbilidad del procedimiento de dicho Centro excede del 6% para las estenosis sintomáticas y del 3% para las asintomáticas. Es preferible que dichos datos de morbilidad del Centro se hayan obtenido mediante auditoría externa y que los operadores estén debidamente acreditados en la práctica de estas técnicas.

La indicación de una u otra técnica debe tener en consideración factores individuales, como el estado general del paciente y los factores anatómicos locales. El estudio SAPPHERE <sup>11</sup> enumera condiciones de alto riesgo para practicar TEA (Tabla VII). En pacientes que cumplen estas condiciones, y bajo las condiciones adecuadas de morbi-mortalidad, puede indicarse la ACS como primera opción de tratamiento.

<b>Tabla VII. Condiciones de alto riesgo para la realización de una tromboendarterectomía arterial (TEA).</b>
Parálisis del nervio laríngeo contralateral
Antecedente de irradiación cervical
Reestenosis de TEA o ACS previas
Antecedente de cirugía radical del cuello
Edad > 80 años
EPOC grave
Insuficiencia cardíaca congestiva
Necesidad de cirugía cardíaca extracorpórea
Oclusión carotídea contralateral
Pruebas de esfuerzo cardíacas anormales

Debido a la falta de estudios específicos, no existe una estrategia de manejo óptima de la enfermedad carotídea aterosclerótica recidivante tras una RC ipsilateral anterior, ya sea con TEA o ACS. La revascularización puede estar

indicada en casos de reestenosis in-stent tras ACS, fracaso de TEA, o progresión de la estenosis en un punto adyacente a la intervención anterior <sup>119</sup>.

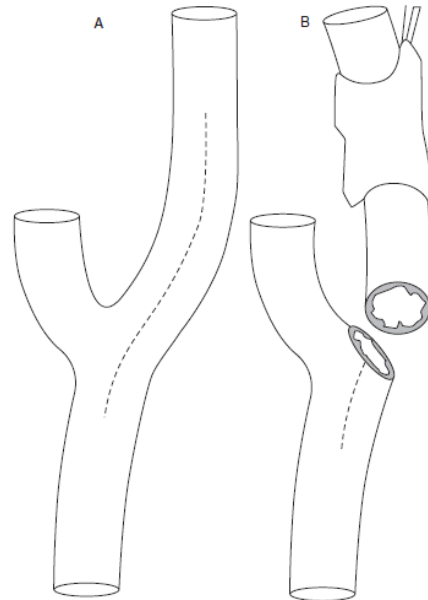
### **1.4.2. Trombo-endarterectomía carotídea**

En 1951, Miller Fisher <sup>120</sup> describe una serie de pacientes con accidentes isquémicos transitorios (AIT) portadores de enfermedad carotídea, y plantea por primera vez que “es concebible que algún día la cirugía vascular pueda encontrar la forma de sortear la porción ocluida de la arteria durante el periodo de síntomas fugaces ominosos”. La primera TEA con la técnica que aún se utiliza en la actualidad (salvo mínimas modificaciones) es realizada por Michael DeBakey en 1953, aunque el caso se publica en 1975 <sup>121</sup>. En 1954, Eascott <sup>118</sup> realiza una reparación mediante la resección parcial de una sección parcialmente trombosada de ACI y ACC y posterior anastomosis directa. Con el transcurso de los años, el número de TEA aumenta gradualmente hasta la década de 1980, cuando algunos estudios comienzan a advertir sobre elevadas tasas de ictus y muerte postoperatoria <sup>122-124</sup>. A comienzos de la década de 1990, después de la publicación del NASCET <sup>86</sup> y el ECST <sup>87</sup>, renace el entusiasmo por la TEA y se abre un nuevo capítulo en la prevención primaria y secundaria del ictus.

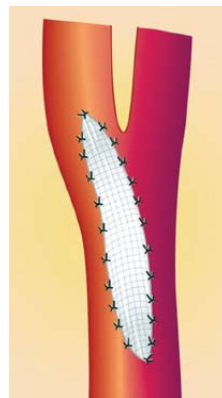
En 1991, el estudio NASCET <sup>86</sup> demostró categóricamente la utilidad del procedimiento quirúrgico para la reducción del riesgo de recidiva de ictus en pacientes sintomáticos. Siete años más tarde se comunican los resultados finales del ECST <sup>87</sup>, contraparte europea con conclusiones muy similares.

Existen dos técnicas quirúrgicas: la clásica y la técnica por eversión (fig. 13). La primera consiste en realizar una sección longitudinal de la ACI para extraer la placa ateromatosa. El cierre puede llevarse a cabo de forma primaria (fig. 13-A) o mediante un parche (fig. 14). La segunda, requiere la sección transversal del origen de la ACI, abarcando toda su circunferencia, con posterior eversión de la adventicia y de la media. Con este procedimiento el tubo de ateroma de la ACI es expulsado. Posteriormente, se realiza la endarterectomía de la ACC mediante la técnica clásica. Finalmente, se reanastomosa el bulbo de la ACI en la bifurcación.

Con el fin de evitar la hiperplasia neointimal y disminuir el riesgo de reestenosis se han utilizado diversos tipos de parches. Si bien éstos pueden asociarse a infecciones o hematomas (en caso de rotura), su uso ha significado un avance mayor en cuanto a la disminución de tasas de complicaciones graves. Una revisión sistemática <sup>125</sup> realizada sobre 10 estudios aleatorizados que comprendieron 2.157 cirugías en 1.967 pacientes comparó el resultado de TEA realizadas con parches autólogos (venosos) o sintéticos frente a cirugías con cierre primario (sin parche). La utilización de parche demostró una reducción del riesgo de ictus ipsilateral a los 30 días (OR: 0,31; IC 95%: 0,2-0,6;  $p = 0,001$ ). En el seguimiento a largo plazo también se asoció a una menor reestenosis (OR: 0,24; IC 95%: 0,2-0,3;  $p < 0,00001$ ) y un menor riesgo de ictus o muerte (0,59; IC 95%: 0,4-0,8;  $p < 0,0001$ ).



**Figura 13.** Técnicas de trombo-endarterectomía arterial (TEA). TEA clásica (A) y TEA por eversión (B). Tomado de Sposato LA *et al.* <sup>41</sup>



**Figura 14.** Cierre de la pared arterial con un parche. Tomado de: Roffi M y *et al.* <sup>126</sup>

Durante el procedimiento quirúrgico, mientras se elimina la placa ateromatosa, es necesario detener la circulación al nivel de la ACI intervenida mediante clampaje. Esto puede realizarse con o sin *shunt*. Con la primera opción se logra mantener el flujo sanguíneo hemisférico mediante la colocación de un *shunt* desde la ACC a la ACI distal al clampaje. Por el contrario, si se opta por la segunda modalidad, el flujo sanguíneo cerebral dependiente de la ACI clampada debería mantenerse mediante circulación colateral. La utilización de *shunt* proporciona más tiempo al cirujano y funciona como un sistema de protección cerebral para disminuir el riesgo de ictus isquémico por hipoflujo. Sin embargo, la mayoría de los ictus relacionados con la TEA se producen por embolización de partículas adheridas a la pared arterial y no por hipoflujo. De hecho, la colocación del *shunt* podría favorecer la embolización desde la ACC, así como también la ocurrencia de disecciones. Hasta la actualidad sólo se han realizado dos estudios aleatorizados que evalúan el beneficio potencial del *shunting* <sup>127,128</sup>. Entre ambos incluyeron 590 pacientes y mostraron una tendencia no significativa a la reducción del riesgo de ictus o muerte perioperatoria. Dada la falta de resultados concluyentes, no pueden realizarse recomendaciones respecto del uso de *shunt* durante la TEA.

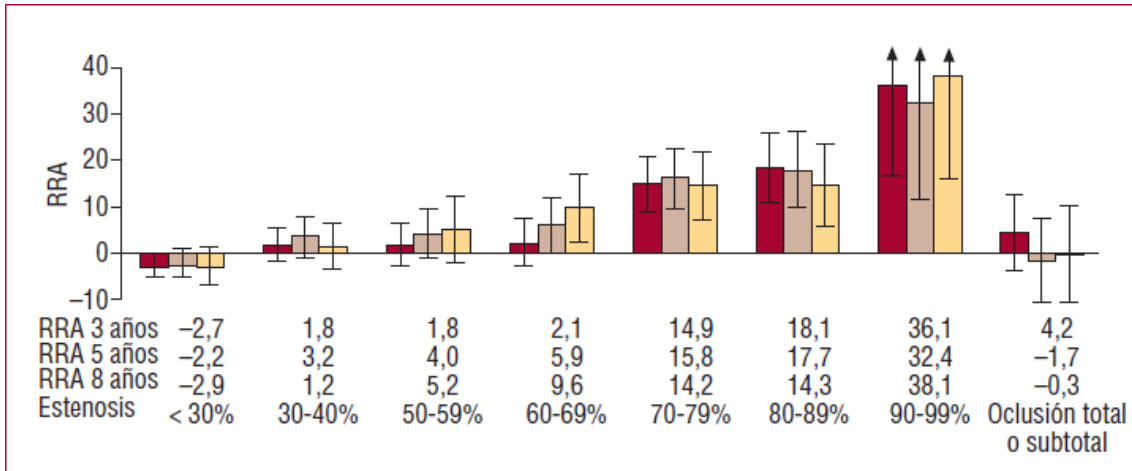
Como ventajas de la técnica clásica permite utilizar *shunt* desde el principio y acceder a segmentos distales de la arteria. Como desventajas requiere mayor tiempo quirúrgico y puede predisponer al desarrollo de plicaturas por elongación de la ACI durante la cirugía. La técnica por eversión permite reseca segmentos redundantes, no precisa parche y acorta los tiempos quirúrgicos. Sin embargo, no es posible colocar el *shunt* hasta que se ha quitado la placa y es menos accesible para lesiones distales.

Una revisión sistemática de estudios aleatorizados que comparan la TEA clásica con la técnica por eversión (2.590 cirugías) no mostró diferencias significativas en cuanto a ictus perioperatorio, ictus, muerte o complicaciones locales <sup>129</sup>.

Los resultados de los dos grandes ensayos clínicos aleatorizados (NASCEC <sup>86</sup> y ECST <sup>87</sup>) han establecido la TEA como el tratamiento estándar para la estenosis carotídea grave y sintomática. En ambos estudios, el grupo de pacientes que más se benefició de la TEA fue el que tenía un estenosis grave

(del 70 al 99%), en el que los ictus ipsilaterales mortales y discapacitantes se vieron reducidos de forma significativa en más del 60% durante un período de 2 años. El beneficio se volvió más difuso o desapareció por completo con grados más moderados de estenosis y en los pacientes con pseudooclusión (Tabla V). En un metaanálisis <sup>105</sup>, con datos individuales de pacientes procedentes de los principales estudios aleatorizados y en el que se utilizó el mismo método de medición de la estenosis (criterios NASCET) y las mismas definiciones de sucesos relevantes, la cirugía aumentó el riesgo de ictus ipsilateral en el transcurso de 5 años en los pacientes cuya estenosis era inferior al 30% (n = 1.746; reducción del riesgo absoluto -2,2%; p = 0,05), no tuvo efecto en los pacientes cuya estenosis era del 30-49% (n = 1.429; 3,2%; p = 0,6), el beneficio fue marginal en los pacientes con una estenosis del 50-69% (n = 1.549; 4,6%; p = 0,04), pero aumentó a los 5 y los 8 años, y fue sumamente beneficiosa para aquellos cuya estenosis era del 70% o superior y no presentaban oclusión subtotal (n = 1.095; 16,0%; p <0,001). Se observó una tendencia hacia el beneficio de la cirugía en los pacientes con oclusión casi total a los 2 años de seguimiento (n = 262; 5,6%; p = 0,19), pero ningún beneficio a los 5 años (-1,7%; p = 0,9). Los beneficios fueron mayores en pacientes con mayor grado de estenosis, edad superior a 75 años, varones, pacientes con un ictus reciente (en lugar de un AIT) y en pacientes con síntomas hemisféricos en lugar de amaurosis fugax. En un análisis combinado de los estudios ECST y NASCET (fig. 14) <sup>106</sup>, el beneficio de la cirugía fue superior en los varones, en los pacientes de 75 años de edad o mayores y en aquellas personas aleatorizadas en el transcurso de 2 semanas tras su último AIT, y se reducía rápidamente a medida que aumentaba la demora. Para los pacientes con una estenosis del 50% o superior, el número de pacientes que debía ser intervenido quirúrgicamente para prevenir un ictus en 5 años fue de 9 para los varones y 36 para las mujeres; 5 para las personas de 75 años o más, y 18 para los menores de 65 años; 5 para los aleatorizados en el transcurso de 2 semanas tras el último suceso isquémico y 125 para los pacientes aleatorizados transcurridas más de 12 semanas. Estos resultados fueron constantes en los distintos grupos de estenosis (el 50-69% y superior al 70%) y en los dos ensayos. En una revisión sistemática <sup>130</sup> de todos los estudios publicados desde 1980 hasta 2000 sobre el riesgo de ictus y muerte como

resultado de la TEA, el riesgo operatorio fue del 5,1% (IC del 95%, 4,6-5,6) para la estenosis sintomática.



**Figura 15.** Efecto de la trombo-endarterectomía carotídea en el análisis de los datos combinados de ECST y NASCET sobre el riesgo absoluto de ictus o muerte a los 3, 5 y 8 años de seguimiento según el grado de estenosis carotídea sintomática. Adaptado de Rothwell *et al.* <sup>106</sup> RRA: reducción del riesgo absoluto

Las recomendaciones sobre la TEA en la estenosis asintomática de la carótida se basan en gran medida en los resultados obtenidos en dos estudios aleatorizados de grandes dimensiones que comparaban la TEA con el mejor tratamiento médico. En el ACAS <sup>93</sup> se aleatorizó a un total de 1.662 pacientes con estenosis carotídea asintomática cuya reducción de diámetro era del 60% o superior. En este ensayo sólo se aceptó a cirujanos con un historial de seguridad excelente. En el ACST <sup>94</sup>, 3.120 pacientes con estenosis carotídea principalmente asintomática (el 12% tuvo síntomas al menos 6 meses antes) y superior al 60% se distribuyeron al azar a una TEA inmediata más tratamiento médico, o sólo a tratamiento médico hasta que la operación fuese necesaria. Los cirujanos estaban obligados a demostrar un riesgo operatorio del 6% o inferior en sus últimos 50 pacientes con TEA por estenosis asintomática. A pesar de las diferencias en los métodos, los resultados son muy similares. La reducción absoluta del riesgo a 5 años de ictus (o de cualquier muerte operatoria) con cirugía fue de cerca del 5%, mientras que la reducción absoluta del riesgo de discapacidad o ictus mortal a 5 años fue de alrededor del 2,5%. Cerca de 100 pacientes necesitarían recibir una intervención quirúrgica para prevenir un suceso al año y cerca de 200 pacientes necesitarían ser tratados para evitar un ictus mortal o discapacitante al año. Las principales diferencias

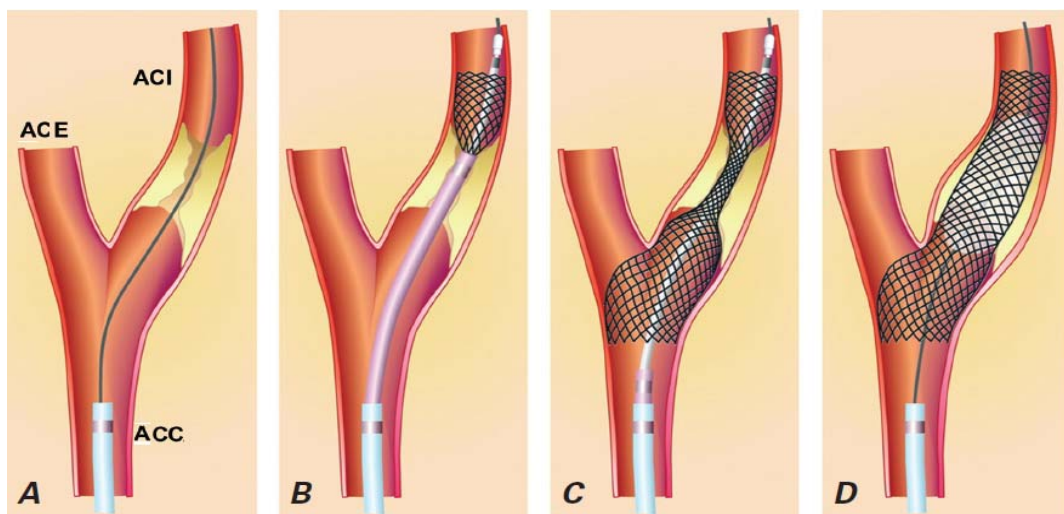
entre los estudios se obtuvieron en el riesgo operatorio combinado de ictus y muerte (1,5%; IC del 95%, 0,6-2,4% en el ACAS, frente al 3,0%; IC del 95%, 2,1-4,0% en el ACST).

Debe resaltarse que, incluso en el entorno óptimo de los ensayos clínicos, la reducción del riesgo absoluto de ictus con TEA fue sólo de alrededor del 1% por año. Como conclusión, en el caso de pacientes asintomáticos, la TEA debe reservarse para un selecto grupo. Hasta ahora, este grupo está definido por hombres menores de 75 años, con una estenosis > 60%, siempre y cuando la morbimortalidad del equipo quirúrgico sea menor del 3%.

Entre los posibles enfoques para identificar a los pacientes con alto riesgo de ictus y con más probabilidad de beneficiarse de la cirugía cabe destacar el DTC<sup>113</sup>, (identificación de pacientes con signos de microembolias), la evaluación hemodinámica<sup>131</sup> (identificación de pacientes con flujo colateral inadecuado) y las técnicas de imagen<sup>132</sup> (identificación de placas ateroscleróticas inestables).

### 1.4.3. Angioplastia y *stent* carotídeo (ACS)

Mathias<sup>133</sup>, que en 1977 reportó su primera angioplastia canina, fue el primero en proponer la idea de realizar angioplastia a los pacientes con enfermedad carotídea. La primera angioplastia realizada a un humano fue comunicada en 1980 por Kerber<sup>134</sup>. La invención y desarrollo posterior de los *stents* carotídeos hicieron de la técnica (fig. 16) una potencial alternativa a la TEA en los años 90.



**Figura 16.** Técnica básica de angioplastia y *stenting* carotídeo (ACS). A) Una microguía atraviesa la estenosis. B) y C) Se despliega el *stent* sobre la estenosis con un catéter. D) Angioplastia: post-dilatación del *stent*. Tomado de: Roffi M *et al.*<sup>126</sup>



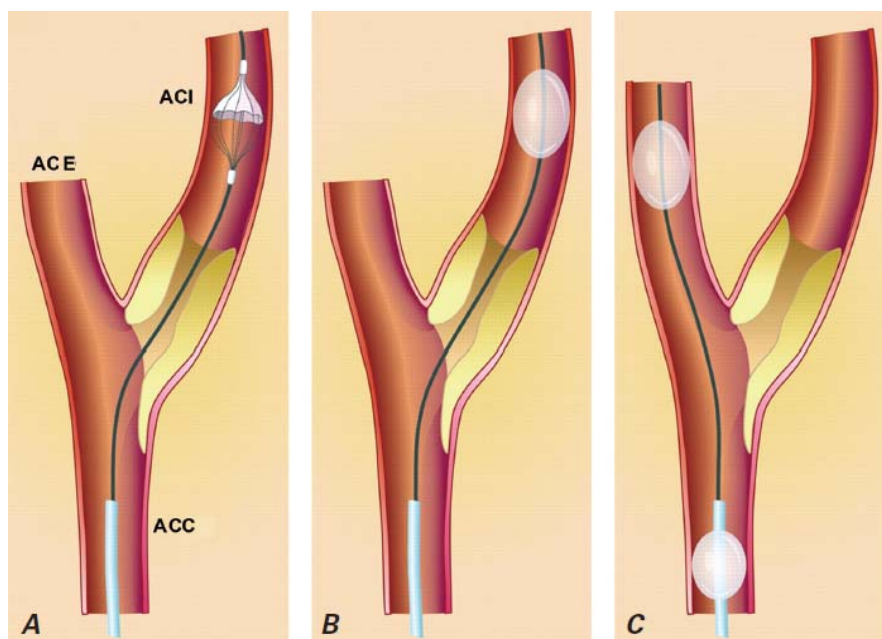
Dentro de las ventajas potenciales de la ACS se señala su naturaleza menos invasiva (ya que pueden ser realizadas bajo anestesia local y sedación) con la posibilidad de ingresos hospitalarios más breves y una menor probabilidad de presentar complicaciones asociadas a enfermedad coronaria concomitante. Al realizarse en un paciente despierto, permite una monitorización neurológica en tiempo real durante el procedimiento. A diferencia de la TEA, que se encuentra limitada a la carótida cervical, los procedimientos endovasculares pueden ser realizados en lesiones mucho más cefálicas, e incluso en la carótida intracraneal. Un grupo especial de pacientes que podrían beneficiarse de la ACS son aquellos con cuellos de difícil intervención, que presentan mayor riesgo de complicaciones con la TEA. Se incluyen en este grupo los enfermos previamente sometidos a radioterapia, aquellos con cirugía cervical previa o los pacientes traqueostomizados. Por otro lado, el tiempo de isquemia en la ACS es menor a un minuto, a diferencia de lo que ocurre en la TEA, en la que el clampaje de la arteria es mucho mayor. Adicionalmente permite tratar oclusiones carotídeas agudas durante los procedimientos de trombectomía mecánica en el ictus agudo.

Desde el advenimiento de los modernos *stents*, la ACS es excepcionalmente realizada sin ellos. Los primeros *stents* expandibles con balón fueron reemplazados muy favorablemente por los *stents* autoexpandibles. Los primeros, de cromo-cobalto, han sido reemplazados por los actuales de nitinol, una aleación de níquel con titanio que tiene memoria térmica y una mayor adaptabilidad a la pared del vaso. Cualquiera de ellos puede ser, de acuerdo a la apertura de la malla, de celda abierta (más navegables y más adaptables a las tortuosidades vasculares), de celda cerrada (con mayor tensión radial, mejor contención de la placa y teóricamente menor potencial embolígeno) y los *stents* híbridos (de celdas cerradas en el centro y celdas abiertas en los extremos).

Con el fin de minimizar el riesgo de embolización distal se utilizan filtros, balones de oclusión proximal y balones de oclusión distal (fig.17). Los filtros de protección distal son guías que atraviesan la lesión y tienen en su extremo un receptáculo en forma de bolsa con perforaciones de 80 a 140  $\mu\text{m}$ , destinados a capturar las partículas desprendidas. Son de fácil maniobrabilidad y los más

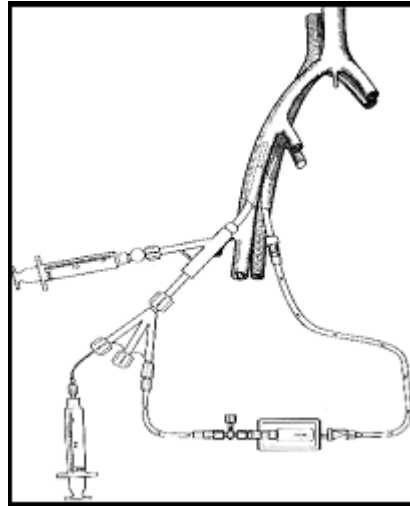
ampliamente utilizados. Su principal desventaja es la necesidad de atravesar la lesión antes de desplegar el sistema, por lo que son de menor utilidad en las lesiones críticas, placas friables y tortuosidad distal. Los balones de oclusión proximal bloquean el flujo con la oclusión por balón de la ACE y de la ACC por debajo de la obstrucción.

En ambos casos se atraviesa la lesión y se coloca el *stent* bajo condiciones de flujo bloqueado en la carótida, aspirando todo el material residual posible antes de la finalización del procedimiento. Estos sistemas pueden resolver las limitaciones de los filtros distales (placas friables o críticas, tortuosidad distal). Sus desventajas son su mayor diámetro y el mayor entrenamiento necesario para su uso. Los balones de oclusión distal también requieren que la guía atraviese la lesión (con el consiguiente riesgo). Posteriormente debe inflarse un balón distal a la estenosis para forzar el desvío del flujo hacia la ACE, mientras se instrumenta la placa. Si bien son de uso más simple, su utilización está cada vez más restringida.



**Figura 17.** Dispositivos de protección embólica. A) Filtro desplegado en la arteria carótida interna (ACI). B) Balón inflado en la ACI distal. C) Balones inflados en las arterias carótida común (ACC) y externa (ACE). Tomado de: Roffi M *et al.* <sup>126</sup>

En el sistema creado por Parodi <sup>135</sup> (fig. 18), el catéter guía tiene una entrada auxiliar desde donde se establece un flujo invertido desde la carótida interna hacia la vena femoral a través del mismo.



**Figura 18.** Sistema Parodi de *shunt* AV. La sangre procedente del sistema arterial es filtrada y conectada al venoso por un introductor independiente. Se crea un mecanismo de flujo invertido continuo.

El uso de antitrombóticos en el perioperatorio de la ACS tiene su justificación en la prevención de la formación de trombos en el período inmediato post-intervención, así como la reducción del riesgo de reestenosis temprana (primeros 30 días) o tardía. La mayoría de los ensayos de ACS utilizaron aspirina en dosis de 100 a 300 mg diarios con 75 mg diarios de clopidogrel durante los tres días previos al procedimiento. Como rutina, antes de la introducción de la guía que transcurrirá a través de la estenosis, se administran de 5.000 a 7.500 unidades de heparina sódica no fraccionada a través del catéter intraarterial. Posteriormente, y durante todo el procedimiento, se realizan infusiones de solución fisiológica heparinizada <sup>136</sup>.

La ACS se ha indicado clásicamente, a pacientes con un riesgo percibido de morbimortalidad perioperatoria elevado: edad >80 años, comorbilidades cardíacas, pulmonares, o renales importantes y factores anatómicos como lesiones quirúrgicamente inaccesibles, reestenosis tras TEA o causada por radioterapia, la estenosis contralateral o la oclusión. Muchos de estos factores fueron criterios de exclusión en los estudios de TEA.

Como se detalla en el siguiente apartado, la aparición reciente de grandes estudios randomizados comparativos con la TEA y de varios metaanálisis han mostrado tasas similares de muerte e ictus discapacitante entre ambas

técnicas, por lo que la ACS aparece como una alternativa viable con respecto a la TEA, particularmente en los pacientes de alto riesgo quirúrgico.

En enero de 2011 la FDA (*U.S. Food and Drug Agency*) expandió las indicaciones de ACS en pacientes de riesgo estándar para incluir estenosis sintomáticas  $\geq 70\%$  diagnosticadas por ecografía, o  $\geq 50\%$  por arteriografía, o  $\geq 60\%$  por arteriografía en estenosis asintomáticas <sup>137</sup>. Se enfatiza la importancia de la experiencia y la acreditación del intervencionista.

#### **1.4.4. Estudios comparativos**

La revascularización carotídea (RC) puede producir complicaciones locales (hematoma, pseudoaneurisma, absceso, disección femoral), neurológicas (ictus perioperatorio, síndrome post-reperusión) y sistémicas (IAM, arritmias cardíacas, anemia, infecciones). Los resultados de los distintos ensayos aleatorizados que comparan las complicaciones de ambas técnicas son difíciles de interpretar debido a su heterogenicidad <sup>10</sup>, manteniendo la controversia sobre cuál de estas dos técnicas se debe posicionar como primera opción en el algoritmo terapéutico.

Una aproximación relativamente fiable es analizar los estudios bajo dos criterios: a) aquellos realizados en pacientes con enfermedad carotídea sintomática frente a asintomática y b) aquellos realizados en el contexto de estudios aleatorizados, controlados y ciegos. A continuación detallamos los resultados de los principales estudios que cumplen estos criterios.

El estudio CAVATAS <sup>138</sup> (*Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study*) incluyó 504 pacientes con estenosis carotídea o vertebral. A los 30 días la incidencia de muerte o ictus incapacitante (10% en cada grupo) o de cualquier ictus (6% en cada grupo) no fue significativamente diferente entre ambos procedimientos. A los tres años tampoco se encontraron diferencias significativas. Aunque no hubo diferencias en el riesgo de ictus o muerte relacionados con el procedimiento entre la ACS y la TEA, las conclusiones son limitadas ya que la población fue heterogénea y además en sólo un 25% de los pacientes se usaron *stents*. Estudios recientes de seguimiento han mostrado

que la tasa de reestenosis en los pacientes con tratamiento endovascular fue tres veces superior a la del grupo TEA, aunque el riesgo de ictus fue bajo <sup>139</sup>.

El SPACE <sup>140</sup> (*Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy*) fue un estudio europeo que incluyó 1.183 pacientes destinado a probar la no inferioridad de la ACS frente a la TEA para el tratamiento de la estenosis carotídea grave sintomática. Se excluyeron pacientes de alto riesgo, con hipertensión no controlada o con reestenosis. A los 30 días la variable de estudio compuesta por ictus ipsilateral o muerte fue igual en ambos grupos (6,8 frente a 6,3%), aunque no pudo demostrarse la no inferioridad de la ACS frente a la TEA. En un análisis “post hoc” la edad avanzada en el grupo de ACS (pero no en el de TEA) se asoció a mayor riesgo de ictus ipsilateral o muerte <sup>141</sup>. En el seguimiento a dos años no se observaron diferencias significativas en el *endpoint* compuesto de ictus perioperatorio, isquémico ipsilateral o muerte <sup>142</sup>. Una de las críticas al SPACE fue que el uso de dispositivos de protección embólica fue optativo y sólo se usaron en el 27% de los casos, aunque a 30 días (cuando se evalúa la influencia perioperatoria) no se observaron resultados diferentes.

En el EVA-3S <sup>143</sup> (*Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis*), de origen francés, también se evaluó la hipótesis de que la ACS no es inferior a la TEA en pacientes con estenosis carotídea grave sintomática <sup>143</sup>. El estudio excluyó pacientes de alto riesgo con angina inestable, diabetes descompensada o hipertensión no controlada, así como pacientes con revascularización previa. La incidencia de cualquier ictus o muerte a los 30 días fue mayor con ACS que con TEA (9,6 frente a 3,9% con un RR de 2,5). El estudio se suspendió de forma prematura debido a un exceso de mortalidad en la rama ACS. En el seguimiento a 4 años también se vio una mayor incidencia de la variable de estudio para ACS frente a TEA (11,1 frente a 6,2%) <sup>144</sup>. La diferencia a 4 años estaba principalmente determinada por el alto número de ictus perioperatorio, mientras que en el seguimiento posterior no hubo diferencias significativas. Las principales críticas al estudio han sido la falta de experiencia de muchos de los operadores, el uso de diversos tipos de *stents* y dispositivos de protección y que el empleo de estos últimos fue opcional.

A diferencia de los estudios anteriores, el SAPHIRE<sup>11</sup> (*Stenting and Angioplasty with Protection in patients at High Risk for Endarterectomy*) evaluó la no inferioridad de la ACS frente a TEA en pacientes con estenosis carotídea sintomática (> 50%) y asintomática (> 80%) considerados de alto riesgo quirúrgico. Más del 70% eran asintomáticos. Todos usaron un *stent* con dispositivo de protección embólica. Al año la ACS no fue inferior a la TEA y hubo una disminución en la variable combinada de ictus, IAM y muerte en el grupo ACS frente a TEA. Más allá del año no pudo demostrarse la no inferioridad de la ACS frente a TEA y no hubo diferencias significativas en el *endpoint* secundario (*endpoint* primario más ictus ipsilateral o muerte entre el primer y tercer año).

El CREST<sup>95</sup> (*Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial*) es de largo el mayor estudio randomizado y ciego de RC. Se incluyeron 2502 pacientes sintomáticos y asintomáticos de 108 centros de EEUU y 8 de Canadá con al menos un 70% de estenosis en el Dúplex TSA, y se randomizaron a ACS o TEA. Los 477 cirujanos y 224 intervencionistas que hicieron los procedimientos cumplían criterios preestablecidos de acreditación y experiencia. Los dos grupos de pacientes tenían condiciones basales comparables excepto la hiperlipidemia, que era más prevalente en el grupo de la TEA (85,5% vs 82,9%,  $p=0,048$ ). Se utilizaron *stents* de celda abierta en el 96,1% de los pacientes. El *endpoint* primario del estudio fue una variable compuesta por ictus, muerte o IAM en el período perioperatorio (30 días) o cualquier ictus ipsilateral durante el seguimiento a 4 años. No hubo diferencias significativas en esta variable combinada entre la ACS y la TEA (7,2% vs 6,8% respectivamente,  $p=0,51$ ). Tampoco hubo diferencias en la frecuencia de complicaciones entre pacientes sintomáticos y asintomáticos. ACS y TEA tuvieron mortalidad similar pero diferencias en las tasas de ictus (4,1% vs 2,3%,  $p=0,01$ ) y de IAM (1,1% vs 2,3%,  $p=0,03$ ). La tasa de ictus ipsilateral a los 4 años fueron similares (11,3% vs 12,6%,  $p=0,45$ ). Por primera vez se incluyó una medida de calidad de vida, el cuestionario SF-36, como *endpoint* secundario. Los ictus menores y mayores tuvieron mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes (-15,8 puntos) que el IAM (-4,5 puntos). No hubo diferencias de complicaciones según el género. Se detectó una interacción

entre la edad y el tratamiento, mostrando una tendencia más favorable en pacientes jóvenes a favor de la ACS y en pacientes mayores a favor de la TEA (punto de corte 70 años).

El estudio ICSS <sup>145</sup> (*International Carotid Stent Study*) fue otro estudio multicéntrico, randomizado y ciego que incluyó pacientes sintomáticos con estenosis >50%. Se reclutaron pacientes de 50 centros y 15 países. Las características basales de los grupos estuvieron bien balanceadas. Las complicaciones perioperatorias (ictus, muerte, IAM) fue mayor en el grupo de la ACS (n=855) que en el de TEA (n=858). En total hubo 34 casos de ictus, IAM o muerte en el grupo de la ACS y 44 casos en el de la TEA (HR 1,69, 95% IC, 1,16-2,45, p=0,006). Tras un año de seguimiento la tasa de aparición de cualquier ictus fue 1,8% en el grupo de TEA y 2,9% en el de ACS, y a 5 años fue 5,8% y 9,2%, respectivamente. El subanálisis de ictus discapacitante no mostró diferencias a en el período perioperatorio ni tras el seguimiento. Es de crucial importancia mencionar que en este ensayo se utilizaron diferentes *stents* y dispositivos de protección a criterio del intervencionista, y de hecho los dispositivos de protección se emplearon solo en el 72% de los pacientes.

En la literatura existen publicados 12 metaanálisis de estudios randomizados y controlados (Tabla VIII).

Tanto los estudios randomizados como los metaanálisis muestran resultados contradictorios, probablemente por el uso de cohortes extraídas de poblaciones heterogéneas, diferentes objetivos de estudio y dispositivos endovasculares, así como diferencias en el nivel de experiencia de los intervencionistas endovasculares. En consecuencia, los resultados de los metaanálisis son poco concluyentes porque están elaborados a partir de diferentes combinaciones de estudios y modelos estadísticos. De todos los metaanálisis, todos excepto uno <sup>155</sup> mostraron heterogeneidad significativa entre los ensayos clínicos.

Los análisis de Jeng <sup>153</sup> y Murad <sup>157</sup> parecen ser más exactos que el resto por el uso de métodos estadísticos más apropiados para el grado de heterogeneidad, dada la falta de uniformidad de los trabajos y las variables de estudio. Cuando se considera el efecto de la heterogeneidad, los meta-análisis realizados con el método de efectos aleatorios muestran de forma constante

resultados comparables entre ACS y TEA. En el trabajo de Meier <sup>150</sup>, la inferioridad de la ACS desaparecía a medida que los últimos estudios se añadían al modelo. La mejoría en el diseño de los estudios, la técnica endovascular y la experiencia de los intervencionistas puede explicar esta tendencia.

**Tabla VIII. Metaanálisis de estudios comparativos entre ACS y TEA.**

Autor (año)	Nº de estudios /pacientes	Modelo estadístico	Resultados de ACS comparado con TEA
Yavin <i>et al.</i> (2011) <sup>146</sup>	12/6973	Efectos aleatorios	Mayor riesgo de ictus perioperatorio (OR 1,72) y menor de IAM (OR=0,47). Mortalidad similar (OR=1,1)
Economopoulos <i>et al.</i> (2011) <sup>147</sup>	13/7477	Efectos fijos y aleatorios	Mayor riesgo de ictus periprocedimiento y en el seguimiento (OR=1,37), especialmente en mayores de 68 años (OR=1,7)
Bangalore <i>et al.</i> (2011) <sup>148</sup>	13/7477	Análisis secuencial de estudios	Mayor RR de ictus periprocedimiento o muerte (20%) y menor RR de IAM (15%)
Bonati <i>et al.</i> (2010) <sup>149</sup>	3/3433	Datos individuales de pacientes e intención de tratar	Mayor riesgo de ictus y muerte a 3 meses (RR=1,5. Para edad <70, el RR fue 1; para edad >70 el RR fue 2,04)
Meier <i>et al.</i> (2010) <sup>150</sup>	11/4796	Efectos fijos y aleatorios	Menor riesgo de ictus y muerte para TEA (OR=0,67, p 0,025) a expensas de menor tasa de ictus. Sin diferencias en muerte o muerte más ictus discapacitante. Sin diferencias a 4 años.
Liu <i>et al.</i> (2009) <sup>151</sup>	8/2942	Efectos aleatorios	Tasa similar de ictus y muerte a 30 días (OR=0,69, p 0,1) y a 1 año (OR 0,8, p 0,72).
Roffi <i>et al.</i> (2009) <sup>126</sup>	10/4648	Efectos fijos	Mayor riesgo de ictus y muerte a 30 días (OR=1,6, p<0,05)
Ringleb <i>et al.</i> (2008) <sup>152</sup>	8/2985	Efectos fijos	Mayor incidencia de ictus y muerte a 30 días (OR=1,3, p 0,03), con significativa heterogeneidad en los estudios. Riesgo de ictus discapacitante o muerte no significativo (OR=1,3, p 0,12), sin heterogeneidad.
Jeng <i>et al.</i> (2008) <sup>153</sup>	9/3138	Efectos fijos y aleatorios	Efectos aleatorios: sin diferencias en ictus, muerte o IAM a 30 días, 6 meses o 1 año. Efectos fijos: Mayor riesgo de ictus y muerte a 30 días (OR=1,37, p<0,05)
Brahmanandam <i>et al.</i> (2008) <sup>154</sup>	10/3580	Efectos fijos	Mayor riesgo de ictus o muerte (OR=1,3, p<0,05)
Gurm <i>et al.</i> (2008) <sup>155</sup>	5/2122	Efectos fijos y aleatorios	Sin diferencias significativas para eventos a 30 días en ambos modelos estadísticos.
Wiesmann <i>et al.</i> (2008) <sup>156</sup>	7/2973	Efectos fijos	Mayor riesgo de ictus o muerte (OR=1,35, p 0,04). Riesgo no significativo de ictus discapacitante o muerte. Moderada heterogeneidad.
Murad <i>et al.</i> (2008) <sup>157</sup>	10/3182	Efectos aleatorios	Incremento no significativo de ictus (RR=1,3, p>0,05, I <sup>2</sup> =42%) e ictus discapacitante (RR=1,06, p >0,05, I <sup>2</sup> =45%)
Ederle <i>et al.</i> (2007) <sup>158</sup>	12/3227	Efectos fijos y aleatorios	Mayor riesgo de ictus o muerte a 30 días con modelo de efectos fijos (OR=1,32, p 0,02), pero no en el de efectos aleatorios (OR=1,4, p 0,12). Sin diferencias en el riesgo de ictus discapacitante en ambos modelos.
Qureshi <i>et al.</i> (2005) <sup>96</sup>	5/1154	Efectos aleatorios	Tasa de ictus o muerte sin diferencias (RR=1,3, p 0,4)



El ensayo CREST <sup>95</sup> fue diseñado para evitar estos factores de confusión. Reclutó pacientes sintomáticos y asintomáticos, y excluyó a pacientes con ictus discapacitante previo o fibrilación auricular. Adicionalmente, incluyó pacientes de riesgo estándar para TEA, a diferencia del SAPHIRE <sup>11</sup>, que sólo enroló pacientes de alto riesgo. Por lo tanto, los resultados del CREST pueden ser aplicados a una gran parte de la población. Los pacientes eran comparables en sus características basales, edad, género y comorbilidad. Sólo se permitió un tipo de *stent* y dispositivo de protección, y se utilizaron criterios de acreditación y experiencia rigurosos para aceptar a un intervencionista <sup>159</sup>. Las tasas de complicaciones mayores fueron menores o similares a las consideradas como aceptables por las guías de la AHA (*American Heart Association*) <sup>90</sup>. Estos resultados pueden ser explicados en parte por la obligatoriedad de utilizar dispositivos de protección distal durante los procedimientos (96% de los pacientes), así como la uniformidad de los *stents* utilizados.

La edad puede ser un importante predictor de buen pronóstico en los pacientes sometidos a ACS. Los pacientes menores de 70 años tienen menores tasas de ictus con ACS respecto a TEA en los estudios CREST <sup>95</sup>, SPACE <sup>142</sup> e ICSS <sup>145</sup>. En un análisis combinado de los estudios EVA-3S, SPACE e ICSS los riesgos de ictus y muerte a 4 meses en menores de 70 años fueron 5,8% y 5,7% para ACS y TEA, respectivamente. Sin embargo, los riesgos fueron respectivamente 12% vs 5,9% (RR=2,04, p=0,0053) para mayores de 70 años. Este efecto podría ser explicado por factores anatómicos, como la tortuosidad vascular o calcificación intensa, en pacientes ancianos sometidos a ACS. Por el contrario, la incidencia de IAM suele ser mayor tras la TEA, aunque las tasas de disfunción orgánica y muerte no fue comunicada en ningún estudio.

En resumen, la eficacia y seguridad de la ACS ha sido validada en varios estudios aleatorizados. Puede ser una alternativa razonable para la TEA, especialmente para pacientes de alto riesgo, si se realiza bajo las condiciones adecuadas y por intervencionistas acreditados. El beneficio de la ACS puede ser mayor en pacientes menores de 70 años y en aquellos con condiciones anatómicas favorables.

### 1.4.5. Cirugía cardiovascular extracorpórea y ACS

Las tres complicaciones más graves de la cirugía cardiovascular extracorpórea (CCE) son el ictus, el IAM y la muerte. Por este motivo, y por la escasez de evidencia científica definitiva, durante años se ha discutido cuál es la mejor estrategia terapéutica para pacientes con enfermedad carotídea y cardiopatía concomitantes.

Resulta interesante comentar un estudio realizado en 3.942 pacientes sometidos a cirugías cardiovasculares <sup>160</sup>. El 6% (239 de ellos) tenía enfermedad carotídea  $\geq 50\%$ . La frecuencia de ictus fue mayor en este grupo que en los que no tenían enfermedad carotídea  $\geq 50\%$  (7,5% frente a 1,5%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). El dato más novedoso de este trabajo es que de los 18 ictus isquémicos que ocurrieron en pacientes con enfermedad carotídea  $\geq 50\%$ , sólo 4 (20%) se dieron en el territorio ipsilateral a la carótida enferma. El resto ocurrió en otros o múltiples territorios. Esto significa que los ictus ocurridos en pacientes sometidos a CCE son más frecuentes en pacientes con enfermedad carotídea, aunque el mecanismo no está relacionado directamente con ella. De hecho, el mecanismo más frecuente del ictus en estos pacientes es la embolia de material particulado proveniente de la aorta torácica en el momento del clampaje y desclampaje, así como de la bomba de circulación extracorpórea <sup>161</sup>.

La ACS preoperatoria puede ser una opción para los pacientes que precisan CCE, evitando los riesgos de una cirugía mayor o la anestesia general. Un estudio de 49 pacientes <sup>162</sup> de CAS seguido de CCE reportó una tasa de muerte e ictus del 8% y 2%, respectivamente. En una revisión sistemática de seis estudios de 277 pacientes tratados con ACS antes de CCE <sup>163</sup>, la incidencia de ictus y muerte durante los 30 días post-cirugía, incluyendo los eventos ocurridos durante la CAS, fue del 12%, con un 8% de mortalidad.

A pesar de la falta de evidencia científica, la RC como paso previo a la CCE está siendo adoptada en numerosos Centros como estrategia de tratamiento en estos pacientes de alto riesgo.

## 1.5. IMPACTO DE LA REESTENOSIS TRAS LA RC

### 1.5.1. Definición y factores de riesgo

Generalmente la reestenosis se define como una recidiva > 50% de estrechamiento endoluminal carotídeo detectado mediante Dúplex TSA, Angio-TAC, angio-RM o arteriografía. La reestenosis >70% se define como reestenosis grave. Puede considerarse precoz una reestenosis cuando sucede dentro de los 30 primeros días tras la intervención.

Existen dificultades para definir el grado de reestenosis con Dúplex TSA, ya que la colocación del *stent* puede causar cambios anatómicos y hemodinámicas <sup>164</sup>. El propio *stent* puede causar un incremento en las medidas velocimétricas en ausencia de errores técnicos o artefactos debidos a estenosis residual o engrosamiento intimal del *stent*. El riesgo potencial de utilizar los criterios generalmente aceptados es una sobreestimación del grado de reestenosis tras la ACS.

Un estudio de 255 casos <sup>165</sup> de ACS comparó los hallazgos del Dúplex TSA con los del angio-TAC, encontrando una correlación precisa cuando se tomaban como valores de referencia cifras mayores de velocidad, determinando unos criterios óptimos de referencia: estenosis residual  $\geq 20\%$  (VPS  $\geq 150$  cm/seg o ratio ICA/ICC  $\geq 2.15$ ), reestenosis  $\geq 50\%$  (VPS  $\geq 220$  cm/seg o ratio ICA/ICC  $\geq 2.7$ ), reestenosis  $\geq 80\%$  (VPS 340 cm/seg o ratio ICA/ICC  $\geq 4.15$ ).

Diversos estudios <sup>166,167</sup> han comunicado diferentes factores de riesgo relacionados con la reestenosis tras procedimientos de RC, como el hábito de fumar, las cifras elevadas de colesterol, el género femenino, la edad < 65 años y la diabetes. Sin embargo, el valor predictivo positivo de los factores de riesgo en el desarrollo y grado de reestenosis es limitado. Probablemente, continuar con el hábito tabáquico tiene el mayor valor predictivo <sup>167</sup>. Otros autores <sup>168</sup> han identificado al antecedente de radioterapia sobre el cuello como el único factor que influye sobre la aparición de reestenosis precoz.

Aunque no está definido si el género femenino es un factor de riesgo de reestenosis precoces, parece ser mayor la tasa de recurrencia, lo que podría

estar relacionado con diferencias entre géneros respecto a la función plaquetaria y/o un menor tamaño arterial <sup>165,169</sup>.

Utilizando ecografía en modo B, algunos autores han comunicado menores diámetros arteriales en mujeres respecto a hombres <sup>170</sup>, mientras que otros no han encontrado diferencias <sup>171</sup>. Es posible que diámetros arteriales < 4 mm tengan significativamente mayor riesgo de reestenosis comparados con aquellos  $\geq 4$  mm <sup>172</sup> (37% vs. 12%).

### **1.5.2. Reestenosis tras TEA**

La reestenosis después de una TEA previa está siendo detectada de forma creciente gracias al uso de tests no invasivos como el Dúplex TSA en el seguimiento. Se ha comunicado reestenosis sintomática con una incidencia del 0.65-3.6%, y reestenosis asintomática en el 8.8-19%, dependiendo del tiempo de seguimiento <sup>12,173</sup>.

Durante la extracción de la placa en la TEA, se puede provocar una lesión traumática en la pared arterial, desencadenando procesos de inflamación local y remodelado vascular <sup>174</sup>. Mediante fenómenos de hiperplasia intimal, hipertrofia muscular y trombogénesis, se puede provocar reestenosis precoz. La reestenosis tardía más allá de los dos años tras TEA se produce como consecuencia de nuevos fenómenos de aterogénesis. Todavía no se comprenden por completo ambos procesos, por lo que las diferencias fisiopatogénicas entre ambos podrían menores de lo que se creían.

En el estudio Athero-Express <sup>175</sup>, el 17% de 500 pacientes que fueron sometidos a TEA desarrollaron reestenosis  $\geq 50\%$  tras un año. El análisis histológico de la placa concluyó que los pacientes que tenían una placa inestable con un gran núcleo lipídico e infiltración de macrófagos tienen menor riesgo de desarrollar reestenosis moderada o grave. En cambio, los sujetos con placas de predominio fibroso y no inflamatorio tienen mayor prevalencia de reestenosis. Estos hallazgos han sido extrapolados clínicamente en un estudio de Van Lamieren y colaboradores <sup>176</sup>. Se compararon las tasas de reestenosis tras un año de seguimiento entre pacientes sintomáticos y asintomáticos. Los

pacientes asintomáticos tenían mayor riesgo de reestenosis comparado con aquellos que habían tenido síntomas.

También se compararon las tasas de reestenosis entre pacientes sometidos a TEA tras un corto intervalo después de los síntomas, y los pacientes operados tiempo después. Teniendo en cuenta que la placa carotídea se estabiliza una vez que transcurre tiempo tras un evento, y que los pacientes con placas estables (asintomáticas) tienen mayor riesgo de reestenosis, se cree que el tiempo que transcurre entre la aparición de síntomas y la cirugía influye en la tasa de reestenosis. Se observó un descenso significativo de la tasa de reestenosis en los pacientes operados dentro de los primeros 30 días. Estas observaciones refuerzan la importancia de la revascularización precoz después del ictus para prevenir reestenosis además de ictus ipsilaterales. Este efecto no se observó en los pacientes con clínica de AIT, probablemente debido a que el proceso de estabilización de la placa es menos significativo.

Las placas causantes de reestenosis precoz continúan acumulando células musculares y tejido fibroso, mientras que las placas reestenóticas tardías incrementan el infiltrado inflamatorio, calcificación, y núcleo fibroso, al igual que las placas ateromatosas iniciales <sup>177</sup>.

### **1.5.3. Reestenosis tras ACS**

La tasa de reestenosis tras los procedimientos ACS comunicada en la literatura es variable, en función de la definición de reestenosis, el método de cálculo y la duración del seguimiento. Concretamente, la incidencia comunicada de reestenosis precoz oscila entre el 1-75% <sup>178-185</sup>. Sólo un 0-8% de estos pacientes desarrollan síntomas, por lo que generalmente requiere intervención <sup>186</sup>.

Existe poco conocimiento sobre las características de la placa y la presentación de reestenosis tras ACS. Sin embargo, estudios en el campo de la Cardiología han mostrado que la trombosis del *stent* y la reestenosis se asocian con la composición de la placa. La colocación de *stents* sobre placas vulnerables o lesiones ricas en lípidos se asocia a una inadecuada aposición del *stent* y formación de trombo intracoronario durante el seguimiento <sup>187</sup>.

Las placas de predominio lipídico se considera que son relativamente avasculares y contienen menos células, lo cual impide la adecuada endotelización del *stent* <sup>188</sup>.

#### **1.5.4. Estudios comparativos**

Existen varios estudios randomizados comparativos que pueden proporcionar información sobre la incidencia de reestenosis tras el tratamiento inicial. La mediana de seguimiento oscila entre 2 y 4 años, por lo que no se pueden obtener conclusiones firmes sobre la duración del tratamiento en virtud de estos estudios.

El estudio CAVATAS <sup>139</sup> mostró una incidencia tres veces superior de reestenosis significativa (>70%) tras ACS comparado con TEA. Como limitación, la mayor parte de los pacientes fueron tratados sin *stent*. Los 50 sujetos que recibieron *stent* como parte del tratamiento, tuvieron tasas significativamente menores de reestenosis que los 145 que recibieron angioplastia sola. Tras estos resultados, la angioplastia sin *stent* fue virtualmente abandonada como tratamiento de la estenosis carotídea.

En el estudio SPACE <sup>140</sup> se demostró una incidencia de reestenosis >70% tras dos años de seguimiento del 11% en el caso de la ACS versus el 5% para la TEA, medido por Dúplex TSA.

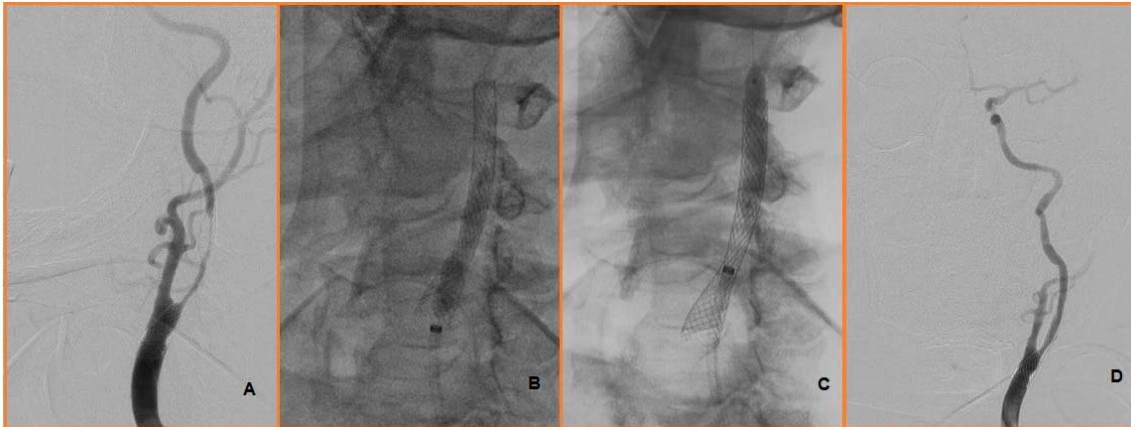
En cambio, el estudio CREST <sup>95</sup>, realizado entre 2191 pacientes sintomáticos, no mostró diferencias en las tasas de reestenosis >70% a dos años medido por Dúplex TSA entre ambas técnicas.

En el estudio EVA3-S <sup>143</sup> hubo significativamente un incremento de riesgo de reestenosis moderada en los pacientes tratados con ACS, frente a la TEA (12.5% versus 5%), pero sin encontrarse diferencias significativas para reestenosis >70%.

#### **1.5.5. Tratamiento**

Actualmente no hay un esquema completamente aceptado en el abordaje terapéutico de las reestenosis carotídeas <sup>119</sup>.

Existe consenso para determinar que los pacientes con reestenosis sintomáticas requieren revascularización carotídea a corto plazo. Definir el tiempo óptimo de tratamiento en pacientes asintomáticos con reestenosis de alto grado es más complejo, ya que es difícil predecir cuando una estenosis carotídea será sintomática. Por ello es necesario individualizar en cada caso sopesando los riesgos de la re-intervención.



**Figura 19.** Tratamiento de reestenosis intra-*stent* mediante angioplastia. A) Reestenosis grave de toda la porción endoluminal. B) Angioplastia con balón del segmento proximal del *stent*. C) Angioplastia con balón del segmento distal del *stent*. D) Recuperación del calibre vascular.

Las opciones terapéuticas van desde realizar nueva ACS hasta repetir la TEA con retirada del *stent*, *bypass* carotídeo, y braquiterapia <sup>189</sup>. Aunque una segunda TEA puede ser segura cuando se realiza en centros con experiencia, la tendencia actual es ofrecer la ACS como alternativa (fig. 19), disminuyendo el riesgo de complicaciones locales de tipo lesión de pares craneales.

Existen pocos estudios comparativos acerca de la utilidad de ambas técnicas en casos de reestenosis. Un pequeño estudio <sup>190</sup> de 33 pacientes comparó la ACS frente a la TEA en casos de reestenosis, sin encontrar casos de ictus, muerte o reestenosis durante el seguimiento a 7 meses. Un estudio retrospectivo <sup>191</sup> de 9305 procedimientos identificó 441 pacientes tratados con una técnica de RC tras una TEA inicial. No se encontraron diferencias pronósticas entre ambos grupos, tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos.





## 2. OBJETIVOS



El beneficio de la revascularización carotídea para el tratamiento de la aterosclerosis asociada a la enfermedad vascular cerebral está limitado por la aparición de reestenosis, y no hay un gran consenso en cuanto a los factores relacionados con éstas. Nos hemos planteado los siguientes objetivos:

## **2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES:**

1. Valorar la eficacia y seguridad de la angioplastia con *stent* carotídeo (ACS) realizada en pacientes con aterosclerosis carotídea ingresados en el Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca” de Murcia (HUVA) desde 2006 al 2011.
2. Determinar los factores pronósticos relacionados con el desarrollo de reestenosis precoz (dentro de los 30 primeros días) y a largo plazo (12 meses) una vez realizada la angioplastia.

## **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1. Analizar las características y las comorbilidades de la población de estudio.
2. Analizar la incidencia de eventos hemodinámicos (hipotensión, bradicardia y asistolia) durante el desarrollo de los procedimientos realizados.
3. Determinar la incidencia global de complicaciones mayores cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte en el período perioperatorio (30 días).
4. Determinar la incidencia de ictus a largo plazo (12 meses), así como la necesidad de nuevo tratamiento.
5. Registrar los diferentes dispositivos de protección embólica y *stents* empleados durante los procedimientos.



# **3. MATERIAL Y MÉTODO**



### **3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo realizado a partir de una base de datos prospectiva sobre una cohorte de pacientes de un único centro hospitalario (Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca” de Murcia). El estudio incluyó 231 pacientes consecutivos tratados con angioplastia carotídea y colocación de *stent* (ACS) entre enero 2005 y mayo 2011. Todos los pacientes ingresaron en el Servicio de Neurología, y la ACS se llevó a cabo en los seis primeros meses desde el comienzo de los síntomas. En todos los casos se recogió consentimiento informado antes de la intervención.

#### **3.1.1. Criterios de inclusión**

Los pacientes con estenosis carotídea se consideraron subsidiarios de ACS si presentaban: 1) Estenosis sintomática entre 50-99%, o 2) Estenosis asintomática superior al 60% y más de un factor de riesgo para embolismo:

- Estenosis carotídea progresiva.
- Estenosis de alto grado previa a cirugía cardiovascular extracorpórea (CCE).
- Infarto silente en la neuroimagen.
- Microembolias detectadas en el DTC.
- Oclusión carotídea contralateral con factores locales de placa de alto riesgo en la carótida asintomática: placas ulceradas, heterogéneas o hipoecoicas.

Se consideró paciente sintomático si presentaban amaurosis fugax ipsilateral, o síntomas neurológicos transitorios o persistentes atribuibles a isquemia cerebral. Basándose en los antecedentes personales y en el tratamiento médico previo, se registró la presencia de DM, HTA, hipercolesterolemia, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, arteriopatía periférica y EPOC. La edad >80 años no fue considerada por sí misma un criterio de exclusión.

Se utilizó dispositivo de protección en todos los procedimientos. Se eligió DPP cuando el FD no era una opción debido a imposibilidad para su colocación, placa vulnerable o tortuosidad distal grave.

### **3.1.2. Criterios de exclusión**

De acuerdo con las guías de recomendación, no se seleccionaron pacientes con expectativa de vida inferior a 5 años, estenosis sintomática por debajo del 50% o asintomática de menos del 60%. Las carótidas ocluidas (estenosis 100%) no fueron revascularizadas en ningún caso.

### **3.2. VARIABLES DE ESTUDIO. DEFINICIONES.**

Las variables de estudio fueron la incidencia de complicaciones cerebrovasculares (ictus, accidente isquémico transitorio o hemorragia cerebral), infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte dentro de los 30 primeros días después del procedimiento, así como incidencia de ictus a 12 meses. Además se registró la incidencia de reestenosis a 30 días y a 12 meses (objetivo principal del estudio), estenosis residual post-procedimiento, y complicaciones hemodinámicas intraprocedimiento.

Se definió ictus como nuevos síntomas neurológicos (ipsilaterales o contralaterales a la estenosis) que no se resolvieron en las primeras 24 horas. Cuando se resolvían en las primeras 24 horas se consideró accidente isquémico transitorio (AIT).

Se definió IAM como un incremento en los niveles de enzimas cardíacas junto con alteración del segmento ST en el ECG en presencia de dolor torácico. Se registraron las arritmias graves en la monitorización post-operatoria así como las complicaciones pulmonares (necesidad prolongada de intubación postoperatoria, traqueostomía o neumonía). No se consideraron las arritmias transitorias ni ágor sin alteraciones bioquímicas o electrocardiográficas.

Se consideró bradicardia significativa el descenso de la frecuencia cardíaca por debajo de 60 lpm o un decremento superior a 20 lpm sobre la frecuencia basal. La hipotensión se estimó significativa al registrarse un descenso superior a 30 mmHg de la tensión arterial sistólica basal del paciente. La asistolia se define como la ausencia completa de actividad eléctrica en el registro ECG.



### **3.3. TÉCNICA**

#### **3.3.1. Protocolo pre-operatorio**

Todos los pacientes seleccionados para ACS siguen el siguiente protocolo peri-operatorio:

- 1) Doble antiagregación (75 mg de clopidogrel y 300 mg de AAS) desde al menos cinco días antes del procedimiento.
- 2) Ingreso en Neurología el día anterior a la ACS.
- 3) Estudio angiográfico para confirmar el grado de estenosis y la situación vascular del paciente.
- 4) Realización de estudio preoperatorio, incluyendo pruebas de laboratorio (bioquímica, hemograma y coagulación), ECG y radiografía del tórax. Si existen antecedentes de valvulopatía o cardiopatía isquémica, se solicita ecocardiograma transtorácico antes de la intervención.
- 5) Realización de la ACS.

Los pacientes son tratados de acuerdo con las recomendaciones de la Guía del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (2006) <sup>192</sup>, y evaluados por un equipo multidisciplinar compuesto por neurólogo, neurointervencionista, anestesiólogo y cardiólogo. Al ingreso se registraron en la historia clínica los antecedentes médicos, factores de riesgo vascular, ultrasonografía cervical y angio-TAC.

La arteriografía cerebral se realiza de rutina durante el ingreso para confirmar el grado de estenosis (basándose en los criterios NASCET <sup>86</sup>) y seleccionar la mejor proyección de trabajo. Adicionalmente se valoran las características de la placa y la hemodinámica cerebral.

#### **3.3.2. Detalles técnicos intraoperatorios**

Los procedimientos de ACS se realizan bajo condiciones de anestesia local en todos los casos, y bajo la continua evaluación de un anestesiólogo y un neurólogo en la sala de angiografía. Los procedimientos fueron llevados a cabo por tres neurorradiólogos intervencionistas (A.M, J.Z, M.E) y un neurólogo

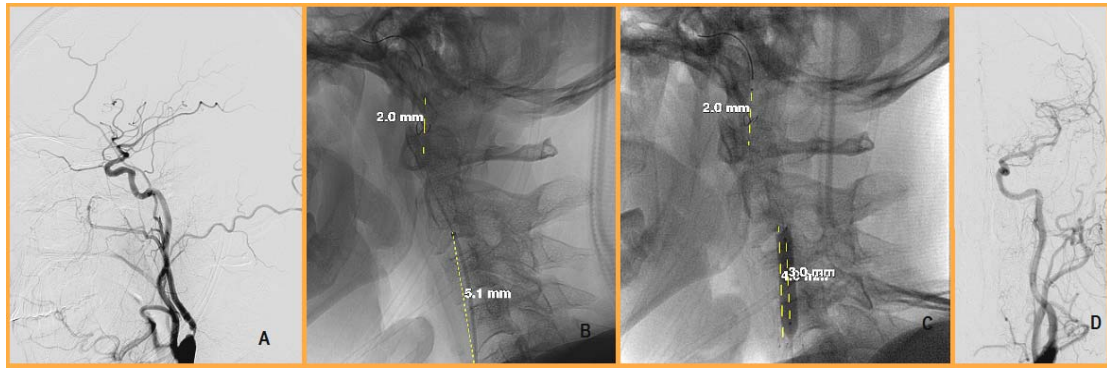
intervencionista (G.P) con más de cinco años de experiencia en técnicas neurointervencionistas.

- 1) Acceso vascular. El manejo estándar implica abordaje femoral bajo técnica de Slenderinger.
- 2) Fármacos intraoperatorios. Una vez que ha sido posicionado el introductor femoral, se administra un bolo de heparina intravenosa (dosis de 1 mg/kg, normalmente entre 5000-7000 UI) para minimizar el potencial riesgo de complicaciones tromboembólicas. Así mismo, antes de las maniobras de dilatación se administra atropina (dosis de 0,6-1 mg en bolo) para minimizar los efectos potenciales de la estimulación vagal (bradicardia, hipotension, asistolia).
- 3) Selección del dispositivo de protección embólica. Se utilizan de rutina FD para estenosis del 50-95% en presencia de anatomía distal que permita la correcta navegación. Los DPP son preferibles en presencia de placas vulnerables, o tortuosidad distal importante que dificulte la correcta navegación.
- 4) Colocación del dispositivo (fig. 20 y 21). En el caso de los FD, un introductor largo es posicionado en la arteria carótida común, a una distancia de 1-2 cm de la estenosis. A continuación se sobrepasa la estenosis con una microguía y a su través se progresa el FD, posicionándolo y procediendo a la apertura. En el caso de los DPP, se posiciona la parte distal en la arteria carótida externa y la parte proximal en la arteria carótida común. A continuación se abren los dos balones para bloquear el flujo.
- 5) Pre-dilatación de la estenosis con catéter-balón de 4 mm.
- 6) Paso y despliegue sobre la estenosis del *stent* auto-expandible.
- 7) Post-dilatación de la estenosis con un balón de 6 mm. En el caso de que persista estenosis >30%
- 8) Recogida del filtro. En su caso, se progresa el recogedor sobre la microguía. En los dispositivos proximales, se deshinchan los balones en condiciones de aspiración continua, se comprueba la presencia de

fragmentos macroscópicos en la aspiración y por último se retira el dispositivo.

9) Controles angiográficos finales de la estenosis residual y de la circulación intracraneal.

10) Cierre vascular. Se utilizaron dispositivos de cierre vascular *Starclose* (Abbot Vascular, Redwood City, CA, EEUU) o *Perclose Proglide* (Abbot Vascular, Redwood City, CA, EEUU) en los pacientes en los que se usaron FD y exclusivamente *Perclose Proglide* en el caso de los DPP.



**Figura 20.** Angioplastia carotídea con filtro de protección distal. A) Estenosis >70% carotídea derecha. B) Colocación del filtro (2 mm) distal a la estenosis y posicionamiento del *stent* (5.1 mm). C) Post-dilatación con balón. D) Recuperación del calibre vascular



**Figura 21.** Angioplastia carotídea con dispositivo de protección proximal. A) Estenosis carotídea secundaria a trombo flotante. B) Catéter *Mo.Ma.* colocado en la carótida externa. C) Hinchado de balones. D) *Stent* liberado en la carótida interna a través de microguía. Recuperación del calibre vascular

### 3.3.3. Protocolo post-operatorio.

- 1) Ingreso en Unidad de Ictus durante las primeras 24 horas con telemetría continua. Monitorización no invasiva horaria de tensión arterial (TA), pulsioximetría, glucometría y temperatura cada 6 horas. Medición de las escalas Canadiense (Anexo III) cada 4 horas y de la escala NIHSS (Anexo II) cada 12 horas, considerándose deterioro neurológico un incremento  $\geq 4$  puntos en la escala NIHSS o un descenso  $\geq 1$  punto en la Canadiense. Alta a la planta de Neurología en 24 horas y medición de las constantes vitales (TA, temperatura, glucemia) cada 8 horas. A las 48 horas, si no hay incidencias, alta a domicilio.
- 2) Tratamiento de la TA para mantener cifras  $<140/90$  mmHg en todos los pacientes durante las primeras 48 horas excepto si existe contraindicación y  $<120/80$  mmHg si el paciente presenta criterios de alto riesgo de síndrome post-reperusión (HTA pre-operatoria, estenosis carotídea  $\geq 90\%$  y pobre flujo colateral). Los fármacos antihipertensivos de elección son labetalol 10 mg y urapidilo 25 mg intravenosos en bolo. Tratamiento con bomba de perfusión continua si son ineficaces.
- 3) En los pacientes con nuevos déficits neurológicos durante el periodo post-operatorio se realiza el estudio de neuroimagen completo (TAC, angio-TAC y TAC perfusión) para distinguir entre ictus isquémico y síndrome post-reperusión (edema cerebral o hemorrágico). El tratamiento antihipertensivo es distinto en ambas circunstancias, tratando las cifras tensionales de forma agresiva (TA sistólica  $<120$  mmHg) en los casos de síndrome post-reperusión.
- 4) Alta domiciliaria, si no hay incidencias que la desaconseje.
- 5) Mantenimiento de la doble antiagregación durante el primer mes post-ACS, seguido de antiagregación simple de forma indefinida.

### 3.3.4. Protocolo de imagen

Seguimiento clínico y radiológico con Dúplex TSA post-procedimiento, al mes, y 12 meses tras el procedimiento. Basándonos en los criterios establecidos de

velocimetría para carótidas tratadas con ACS<sup>165</sup>, se consideraba una estenosis  $\geq 20\%$  al detectar una velocidad de pico sistólico (VPS)  $\geq 150$  cm/s a nivel de la estenosis o en ACI distal al *stent*, o una ratio ICA/CCA ratio  $\geq 2.15$ .

Cuando se detectaba una estenosis  $\geq 20\%$  en el Dúplex TSA tras el procedimiento o durante el seguimiento, se completaba el estudio con un angioTAC de los TSA y cerebral, para confirmar el grado de estenosis mediante el método NASCET<sup>86</sup>.

### **3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa *IBM SPSS Statistics Data Editor 19* (SPSS Inc, IBM Company). Los resultados de variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar, y las variables dicotómicas, como porcentajes. Se analizaron las posibles asociaciones entre ellas mediante el test chi-cuadrado, excepto cuando la muestra estudiada era demasiado pequeña, que se empleó el test exacto de Fisher. La comparación entre variables continuas se realizó mediante el test t de Student. Se utilizaron modelos de regresión logística (univariante/multivariante) para identificar factores que pudieran influir en la aparición de reestenosis. Se incluyeron en el análisis multivariante aquellas variables con una significación estadística de  $\alpha < 0.1$  en el modelo univariante. Se introdujeron en los modelos edad y género como factores de ajuste. Una  $p < 0,05$  se consideró significativa para todos los análisis.



# 4. RESULTADOS





#### 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Entre enero de 2005 y mayo de 2011, se trataron 231 pacientes con ACS en el HUVA (Murcia). La distribución de los factores de riesgo, demográficos y comorbilidades y estado de sintomático en la población estudiada están recogidos en la Tabla IX.

<b>Tabla IX. Factores demográficos, comorbilidad y factores de riesgo de las poblaciones estudiadas.</b>		
	<b>N (Total N=231)</b>	<b>%</b>
Edad, años (media±DE)	69,9±9,6	72,0 (37-87) <sup>1</sup>
Género (mujer / hombre)	51 / 180	22,1 / 77,9
Estenosis sintomática	185	80,1
HTA	184	79,7
DM	102	44,2
Hipercolesterolemia	134	58,0
Tabaquismo	71	30,7
Exfumador	63	27,3
No fumador	97	42,0
FA	27	11,7
EC	69	29,9
IAP	40	17,3
EPOC	30	13,0
PSV ≥150 cm/seg post-procedimiento	1	0,4

<sup>1</sup>: se muestra la mediana (valor mínimo-máximo)

DM, diabetes mellitus; EC, enfermedad coronaria; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica al flujo aéreo; FA, fibrilación auricular; HTA, hipertensión arterial; IAP, isquemia arterial periférica; PSV, velocidad pico sistólico

El 77,9% de los pacientes eran varones y el 22,1% mujeres. La edad media fue de 69,9 ± 9,6 años [37-87] y el 8,7% de los enfermos tenía más de 80 años. De los factores de riesgo vascular considerados, el más prevalente fue la hipertensión arterial (79,7%), seguido de la hipercolesterolemia (58%) y el tabaquismo (51%). Como media, el grado de estenosis de la carótida tratada fue del 77,1% [50-99]. La indicación de ACS fue estenosis sintomática en el

80,1% de los casos y asintomática en el restante 19,9%. Se emplearon dispositivos de protección embólica en la mayoría de los sujetos (97,4%): se utilizó FD en 174 pacientes (75,3%) y DPP en 51 pacientes (22,1%). En 6 casos (2,6%) no se utilizó dispositivo de protección por imposibilidad técnica.

Los criterios de indicación para DPP fueron: placas preoclusivas, tortuosidad anatómica distal y placa vulnerable. La distribución de estos factores en la muestra de PPD se presenta en la Tabla X.

<b>Tabla X. Criterios de indicación para pacientes tratados con dispositivo de protección proximal.</b>	
	<b>DPP (N=51, %)</b>
Tortuosidad anatómica distal	13 (25,5)
Placa vulnerable	10 (19,6)
Estenosis $\geq$ 95%	28 (54,9)

En total, 37 pacientes presentaron estenosis críticas >95% (16%). 39 pacientes (16,9%) tenían oclusión carotídea contralateral.

## 4.2. DISPOSITIVOS EMPLEADOS

Los diferentes dispositivos de protección embólica y *stents* empleados durante los procedimientos de ACS quedan recogidos en las Tablas XI y XII.

<b>Tabla XI. Dispositivos de protección embólica utilizados en nuestra serie de ACS.</b>		
<b>Dispositivo usado</b>	<b>Número de casos</b>	<b>%</b>
<i>Mo.Ma</i> (Invatec, Roncadelle Brescia, Italia)	51	22,1
<i>Emboshield</i> (Abbot Vascular, Redwood City, CA, EEUU)	8,3	35,9
<i>Accunet</i> (Abbot Vascular, Redwood City, CA, EEUU)	90	39,0
<i>Filter Ez</i> (Boston Scientific, Natick, MA, EEUU)	1	0,4
Ninguno	6	2,6

**Tabla XII. Stents carotídeos utilizados.**

<b>Stent</b>	<b>Número de casos</b>	<b>%</b>
<i>Acculink</i> (Abbott Vascular, Redwood City, CA, EEUU)	205	88,8
<i>Xact</i> (Abbott Vascular, Redwood City, CA, EEUU)	1	0,4
<i>Adapt</i> (Boston Scientific Corporation, Fremont, CA, EEUU)	10	4,3
<i>Vivexx</i> (Bard Medical, Covington, GA, EEUU)	14	6,1
No <i>stent</i>	1	0,4

#### 4.3. COMPLICACIONES TÉCNICAS INTRAPROCEDIMIENTO

No se registraron casos de ruptura arterial, embolismos intraoperatorios, atrapamiento del filtro o disección arterial durante los procedimientos.

#### 4.4. COMPLICACIONES PERIPROCEDIMIENTO Y A 12 MESES

La tasa global de complicaciones mayores (muerte/IAM/ictus) fue de 6,9%. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos (7% y 6,5%,  $p=0,7$ ). Estos resultados están detallados en la tabla XIII.

**Tabla XIII. Comparación de complicaciones periprocedimiento entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos.**

	<b>Sintomáticos</b>	<b>Asintomáticos</b>	<b>P</b>
	<b>(N=185, %)</b>	<b>(N=46, %)</b>	
Ictus/IAM/Muerte	13 (7)	3 (6,5)	1
Ictus	9 (4,9)	3 (6,5)	0,7
IAM	4 (2,2)	0 (0)	0,6
Muerte	5 (2,7)	1 (2,2)	1

Se contabilizaron 6 muertes en total durante los primeros 30 días, con una tasa global del 2,6%. Tres de ellos fallecieron como consecuencia de ictus fatales en

el contexto de un síndrome post-reperusión. Un paciente falleció tras entrar en coma por un hematoma subdural secundario a la heparinización y otro paciente murió por IAM durante el procedimiento. Un paciente falleció por presentar días después del procedimiento un derrame pleural bilateral que se complicó con encefalopatía hipercápnica. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos (2,7% y 2,2%,  $p=0,9$ ).

La tasa global de ictus periprocedimiento fue de 5,2%. Cuatro de los 12 ictus fueron secundarios a síndrome post-reperusión (tres de ellos fatales), y el resto se consideraron complicaciones embólicas. En todos estos casos la focalidad fue reversible durante los primeros 30 días y la permeabilidad del *stent* fue comprobada mediante angio-TAC. Ninguno de los ictus de origen embólico sucedió como consecuencia de trombosis aguda intra-*stent*. La incidencia de ictus fue ligeramente mayor en los pacientes asintomáticos (4,9% sintomáticos, 6,5% asintomáticos), pero de nuevo las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,7$ ).

Se registraron en total cuatro IAM periprocedimiento (2,2%), todos ellos en pacientes sintomáticos, pero sin significación estadística ( $p=0,6$ ).

En la tabla XIV se recoge la distribución de las complicaciones embólicas cerebrales a 12 meses entre pacientes sintomáticos y asintomáticos.

<b>Tabla XIV. Incidencia de ictus durante el seguimiento a 12 meses en pacientes sintomáticos y asintomáticos.</b>			
	<b>Sintomáticos</b>	<b>Asintomáticos</b>	<b>P</b>
	<b>(N=177, %)</b>	<b>(N=43, %)</b>	
Ictus	3 (1,7)	0 (0)	0,4

Completaron el seguimiento clínico a un año un total de 220 pacientes, de entre los cuales se registraron 3 casos de ictus con escasa repercusión clínica. Todos los casos correspondían a pacientes sintomáticos, pero sin encontrar diferencias significativas respecto a los asintomáticos (1,7% vs 0%,  $P=0,4$ ).

Los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica tuvieron mayor riesgo de IAM post-operatorio ( $p=0,036$ ). No se encontró asociación estadística entre los *endpoint* primarios y el resto de variables. No se registraron arritmias persistentes.

Los pacientes que fallecieron de hemorragia cerebral desarrollaron esta complicación en el contexto de síndrome post-reperusión durante las 24 horas posteriores a la intervención. En los tres casos se trató de hematomas parenquimatosos masivos ipsilaterales a la estenosis carotídea tratada. Los tres pacientes presentaron cifras elevadas de TA ( $>160/95$  mmHg) preoperatorio y desarrollaron este cuadro a pesar del tratamiento agresivo con antihipertensivos y corticosteroides a altas dosis (dexametasona 4 mg cada 8 horas). A dos de estos pacientes se les indicó la ACS por haber presentado síntomas isquémicos transitorios ipsilaterales y el tercero era un paciente asintomático que fue tratado de una reestenosis de una ACS realizada 7 años antes.

#### **4.5. COMPLICACIONES EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS**

Del total de 46 pacientes asintomáticos (Tabla XV), tres (6,5%) tuvieron complicaciones mayores post-operatorias. Se registraron un IAM (1,8%) y tres complicaciones cerebrovasculares (6,5%).

Uno de estos pacientes desarrolló un síndrome post-reperusión y falleció por este motivo. Los otros dos presentaron síntomas isquémicos reversibles. Aunque proporcionalmente hubo más complicaciones en los pacientes asintomáticos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes sintomáticos.

Del total de indicaciones en pacientes asintomáticos, 28 (61%) fueron estenosis de alto grado con progresión en el tiempo, 12 (26%) estenosis de alto grado tratadas antes de una CCE y 6 (13%) estenosis de alto grado y oclusión carotídea contralateral.

Se comparó la tasa global e individual (ictus, IAM, muerte) de complicaciones mayores en pacientes asintomáticos en relación a la utilización de dispositivos de protección embólica (DPE), sin encontrar diferencias significativas.

**Tabla XV. Complicaciones mayores post-operatorias en pacientes asintomáticos y comparación entre procedimientos con o sin dispositivo de protección embólica (DPE).**

	<b>DPE</b>	<b>No DPE</b>	<b>P</b>
	<b>(N=45, 97,8%)</b>	<b>(N=1, 2,1%)</b>	
Ictus/IAM/Muerte	4 (9,1)	0 (0)	0,4
Ictus	3 (7)	0 (0)	0,5
IAM	0 (0)	0 (0)	0,8
Muerte	1 (2,3)	0 (0)	0,9

#### 4.6. REESTENOSIS A CORTO Y LARGO PLAZO

La tasa de estenosis residual (>20%) tras la ACS fue del 0,4% (un paciente). Con un tiempo medio de seguimiento de  $13,5 \pm 5,1$  meses, se observó una tasa de reestenosis del 3,8% (ocho pacientes). La mitad de estos pacientes (1,7%) desarrolló la reestenosis durante los primeros 30 días. Dos pacientes (0,7%) tuvieron una oclusión completa, y el resto estenosis 50-99%.

Ninguno de los pacientes presentó síntomas o fue sometido a reoperación durante el periodo de seguimiento. No hubo ningún caso de trombosis aguda del *stent*. La Tabla XVI muestra el resumen de estos datos.

<b>Tabla XVI. Seguimiento y reestenosis.</b>	
<b>Seguimiento a un año</b>	216 (93,5%)
<b>Estenosis residual &gt;20% post-ACS</b>	1 (0,4%)
<b>Complicaciones neurológicas</b>	
Ictus ipsilateral	0 (0%)
Trombosis del <i>stent</i>	0 (0%)
<b>Reestenosis <math>\geq 50\%</math></b>	8 (3,8%)
A 30 días	4 (1,7%)
A 12 meses	4 (1,7%)
Sintomáticas	0 (0%)
Asintomáticas	8 (3,8%)

La tabla XVII proporciona más información sobre el grado de reestenosis y los resultados post-procedimiento, detallándose cada subgrupo en función del momento en el que se detecta la reestenosis (post-procedimiento, precoz, tardía).

<b>Tabla XVII. Resultados post-procedimiento y reestenosis a 30 días y 12 meses.</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Resultado post-procedimiento</b>	<b>231</b>	
No estenosis	230	99,6
Estenosis, de la cual:		
50-69%	1	0,4
<b>Reestenosis a 30 días</b>	<b>231</b>	
No estenosis	227	98,3
Estenosis, de la cual:		
50-69%	2	0,9
70-89%	1	0,4
Oclusión	1	0,4
<b>Reestenosis a 12 meses</b>	<b>216</b>	
No estenosis	208	96,3
Estenosis, de la cual:		
50-69%	4	1,9
70-89%	1	0,5
Oclusión	3	1,4

Se ha estudiado una posible relación entre los resultados post-procedimiento, reestenosis precoz/tardía y las variables demográficas y clínicas. La tabla XVIII muestra las variables en las que se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) o una tendencia ( $p < 0,07$ ).

No se encontraron diferencias entre las características basales de la muestra y los resultados post-procedimiento.

Con respecto a las reestenosis precoces, se encontró un mayor porcentaje de reestenosis a 3 días entre las mujeres (5,9% vs 0,6% en hombres,  $p = 0,035$ ).

**Tabla XVIII. Asociación entre las características clínicas y la presencia de reestenosis a 30 días.**

Estenosis a 30 días		No estenosis	Estenosis	Total	P
		N 227 (%)	N 4 (%)	N 231 (%)	
Género	Hombre	179 (99.4)	1 (0.6)	180 (100)	<b>0.03<sup>1</sup></b>
	Mujer	48 (94.1)	3 (5.9)	51 (100)	
Edad, categorizada por la mediana	<72	111 (99.1)	1 (0.9)	112 (100)	<b>0.62<sup>1</sup></b>
	≥72	116 (97.5)	3 (2.5)	119 (100)	
HTA	No	47 (100)	0 (0)	47 (100)	<b>0.58<sup>1</sup></b>
	Sí	180 (97.8)	4 (2.2)	184 (100)	
DM	No	128 (99.2)	1 (0.8)	129 (100)	<b>0.32<sup>1</sup></b>
	Sí	99 (97.1)	3 (2.9)	102 (100)	
Hipercolesterolemia	No	95 (97.2)	2 (2.1)	97 (100)	<b>1.00<sup>1</sup></b>
	Sí	132 (98.5)	2 (1.5)	134 (100)	
Tabaquismo	No	95 (97.9)	2 (2.1)	97 (100)	<b>0.30<sup>1</sup></b>
	Sí	71 (100)	0 (0)	71 (100)	
	Ex	61 (96.80)	2 (3.2)	63 (100)	
IAP	No	187 (97.9)	4 (2.1)	191 (100)	<b>1.00<sup>1</sup></b>
	Sí	40 (100)	0 (0)	40 (100)	
EC	No	159 (98.1)	3 (1.9)	162 (100)	<b>1.00<sup>1</sup></b>
	Sí	68 (98.6)	1 (1.4)	69 (100)	
EPOC	No	197 (98)	4 (2)	201(100)	<b>1.00<sup>1</sup></b>
	Sí	30 (100)	0 (0)	30 (100)	
FA	No	201 (98.5)	3 (1.5)	204 (100)	<b>0.39<sup>1</sup></b>
	Sí	26 (96.3)	1 (3.7)	27 (100)	

<sup>1</sup>: test exacto de Fisher

DM, diabetes mellitus; EC, enfermedad coronaria; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica al flujo aéreo; FA, fibrilación auricular; HTA, hipertensión arterial; IAP, isquemia arterial periférica

El análisis de las reestenosis a 12 meses del total de pacientes que cumplieron el seguimiento completo (n=216) mostró una proporción mayor de pacientes



diabéticos con una relación estadísticamente significativa (7,4% vs 0,8%,  $p=0,023$ ). Estos datos quedan recogidos en la tabla XIX.

<b>Tabla XIX. Asociación entre las características clínicas y la presencia de reestenosis a 12 meses.</b>					
Estenosis a 12 meses		No estenosis	Estenosis	Total	P
		N 208 (%)	N 8 (%)	N 216 (%)	
Género	Hombre	163 (97.0)	5 (3)	168 (100)	0.38 <sup>1</sup>
	Mujer	45 (93.8)	3 (6.3)	48 (100)	
Edad, categorizada por la mediana	<72	103 (98.1)	2 (1.9)	105 (100)	0.28 <sup>1</sup>
	≥72	105 (94.6)	6 (5.4)	111 (100)	
HTA	No	43 (97.7)	1 (2.3)	44 (100)	1.00 <sup>1</sup>
	Sí	165 (95.9)	7 (4.1)	172 (100)	
DM	No	121 (99.2)	1 (0.8)	122 (100)	0.02 <sup>1</sup>
	Sí	87 (92.6)	7 (7.4)	94 (100)	
Hipercolesterolemia	No	87 (97.8)	2 (2.2)	89 (100)	0.47 <sup>1</sup>
	Sí	121 (95.3)	6 (4.7)	127 (100)	
Tabaquismo	No	84 (95.5)	4 (4.5)	88 (100)	0.54 <sup>1</sup>
	Sí	67 (98.5)	1 (1.5)	68 (100)	
	Ex	57 (95.0)	3 (5)	60 (100)	
IAP	No	171 (96.1)	7 (3.9)	178 (100)	1.00 <sup>1</sup>
	Sí	37 (97.4)	1 (2.6)	38 (100)	
EC	No	149 (96.8)	5 (3.2)	154 (100)	0.69 <sup>1</sup>
	Sí	59 (95.2)	3 (4.8)	62 (100)	
EPOC	No	181 (96.3)	7 (3.7)	188 (100)	1.00 <sup>1</sup>
	Sí	27 (96.4)	1 (3.6)	28 (100)	
FA	No	187 (96.9)	6 (3.1)	193 (100)	0.20 <sup>1</sup>
	Sí	21 (91.3)	2 (8.7)	23 (100)	

<sup>1</sup>: test exacto de Fisher

DM, diabetes mellitus; EC, enfermedad coronaria; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica al flujo aéreo; FA, fibrilación auricular; HTA, hipertensión arterial; IAP, isquemia arterial periférica

No se registraron pacientes durante el post-operatorio o el primer mes de seguimiento que tuvieran síntomas neurológicos atribuibles a estenosis residual o a reestenosis precoz. El paciente con una estenosis residual post-procedimiento significativa se trataba de un varón de 78 años con una placa carotídea irregular y densamente calcificada. No fue posible la apertura completa del *stent* durante la intervención, quedando una estenosis residual del 40%. Pasado un mes, en el control ecográfico se sospechó oclusión completa, siendo fue confirmado con angio-TAC. No se detectó ningún síntoma isquémico durante este periodo ni durante el seguimiento posterior.

En cuanto a las reestenosis precoces, se analizó la relación entre las variables en un modelo de regresión logística multivariante ajustado por edad, encontrando el género como la única variable independiente.

Para las reestenosis a 12 meses, se realizó un modelo de regresión logística multivariado ajustado por edad y género. No se encontró ninguna variable que mantuviera significación estadística, incluyendo los pacientes diabetes mellitus.

El resumen de los estudios de regresión logística con las variables relevantes desde el punto de vista estadístico puede consultarse en la tabla XX.

<b>Tabla XX. Modelo de regresión logística multivariante ajustada por edad.</b>						
	Variables	OR	95% intervalo de confianza de la OR		N	P
			Inferior	Superior		
<b>Estenosis a 30 días</b>						
<b>Género</b>	Mujer	10.651	1.078	105.263	51	<b>0.04</b>
	Hombre	1.000			180	
<b>Edad</b>	≥72	2.539	0.254	25.430	119	0.42
	<72	1.000			112	
	Constante	0.003				<0.01
<b>Estenosis a 12 meses</b>						
<b>Género</b>	Mujer	1.535	0.325	7.248	48	0.59
	Hombre	1.000			168	
<b>Edad</b>	≥72	2.826	0.537	14.864	111	0.22
	<72	1.000			105	
	Constante	0.010				<0.01

OR: odds ratio

#### 4.7. EVENTOS HEMODINÁMICOS INTRAOPERATORIOS

Todas las intervenciones contaron con la presencia de un anestesista en la sala, registrándose cualquier variación significativa sobre la tensión arterial, frecuencia y ritmo cardiaco. En la tabla XXII pueden contemplarse la incidencia de eventos hemodinámicos (hipotensión arterial, bradicardia, asistolia). Un total de 29 pacientes (12,6%) tuvieron eventos hemodinámicos vagales significativos durante los procedimientos. El más frecuente fue la hipotensión en 23 pacientes de la muestra (10,3%), seguido de la bradicardia (4 pacientes, 1,8%) y la asistolia (2 pacientes, 0,9%).

<b>Tabla XXI. Eventos hemodinámicos intraprocedimiento.</b>		
	<b>N (Total N=231)</b>	<b>%</b>
Hipotensión	23	10,3
Bradicardia	4	1,8
Asistolia	2	0,9



## 5. DISCUSIÓN



## 5.1. Utilidad de la ACS en el tratamiento de la ateromatosis carotídea

El ictus isquémico provoca un considerable impacto económico y social en nuestro medio, siendo la ateromatosis carotídea el principal responsable en el 20-25% de los casos <sup>4,5,23-25,89</sup>.

La revascularización carotídea (RC) es una práctica clínica establecida en la prevención primaria y secundaria del ictus de origen aterotrombótico <sup>93</sup>. En la actualidad se realiza de forma rutinaria en numerosos Centros, siendo las dos técnicas más habituales la trombo-endarterectomía carotídea (TEA) mediante exposición directa de la carótida a nivel cervical, y la angioplastia y *stent* carotídeo (ACS), que se realiza por vía endovascular percutánea.

Debido a la experiencia acumulada y a la evolución técnica, la utilidad de la ACS en el tratamiento de la ateromatosis carotídea ha quedado demostrada en diferentes ensayos clínicos randomizados <sup>11,95,138,140</sup> y se ha convertido en una técnica ampliamente aceptada. Comparada con la TEA, es una técnica menos invasiva, por lo que puede ser ofrecida a pacientes con elevado riesgo quirúrgico <sup>11</sup>, precisando además menos días de hospitalización <sup>11</sup>. En determinados pacientes puede ser la única opción terapéutica, como aquellos con lesiones cervicales altas, estenosis en tándem, estenosis rádica o alto riesgo de lesión de pares craneales.

A pesar de estas ventajas, la mayor incidencia de ictus perioperatorio continúa siendo la principal limitación de la ACS ya que la manipulación intraluminal y la alteración de la pared arterial conduce a un potencial riesgo de migración y de embolismo distal <sup>193,194</sup>.

Uno de los factores a tener en cuenta es la duración de la técnica de RC. Aunque rara vez produce síntomas <sup>195</sup>, la reestenosis puede incrementar el riesgo embólico, aumentando de forma moderada el riesgo de ictus <sup>12</sup>. No existe un conocimiento completo sobre la incidencia y la historia natural de esta complicación. En el análisis comparativo del estudio CREST <sup>13</sup>, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de reestenosis entre ambas

técnicas después de un seguimiento a 2 años. En este estudio la incidencia de reestenosis fue de alrededor del 6% y del 6,3% para ACS y TEA, respectivamente.

En varios estudios <sup>13,196,197</sup> se ha identificado el género femenino como un factor predisponente para reestenosis, mientras que en otros no parece ejercer influencia <sup>198,199</sup>. El objetivo principal de nuestro estudio fue comparar la incidencia de complicaciones mayores perioperatorias (ictus/IAM/muerte) entre pacientes sometidos a ACS, así como estudiar la influencia que pueden ejercer los factores individuales de la muestra en el desarrollo de reestenosis precoz y tras el seguimiento.

Teniendo en cuenta que la duración de la técnica es uno de los principales aspectos relativos a la seguridad, puede ser interesante estudiar la presencia de factores independientes de reestenosis que nos permitan seleccionar subgrupos de pacientes de mayor riesgo.

## **5.2. Características de los pacientes**

Nuestra serie se compone de 231 pacientes, con una mayoría de pacientes varones (77,9%) y sintomáticos (80,1%). La edad media fue de 69,9, con un 8,7% de los enfermos mayores de 80 años. El 29,9% de los pacientes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica. No hubo diferencias entre las características basales o la comorbilidad de ambos grupos (Tabla IX).

Como media el grado de estenosis de la carótida tratada fue del 76,8% [50-99], presentando 37 pacientes (16%) estenosis críticas >95%. La oclusión carotídea contralateral se encontraba presente en un total de 39 pacientes (16,9%). Nuestro estudio incluye 11 casos (4,8%) de estenosis asintomáticas que fueron tratadas como paso previo a cirugía cardiovascular extracorpórea (CCE). Estos pacientes son de riesgo quirúrgico alto debido a su patología cardiaca estructural (valvulopatía, fracción de eyección deprimida) y/o coronaria.

Todos estos factores (edad >80 años, estado sintomático, cardiopatía isquémica, estenosis críticas, oclusión carotídea contralateral, CCE) conforman una muestra de elevado riesgo quirúrgico. La incidencia de los factores



anteriores y las tasas de reestenosis en comparación con los estudios randomizados quedan contemplados en las tablas XXII y XXIII.

### 5.3. Dispositivos empleados

Los problemas metodológicos más frecuentemente criticados en el diseño del grupo de la ASC en los ensayos clínicos son la selección del operador, el tratamiento antiagregante y la heterogeneidad de los materiales empleados (*stents* y filtros), lo que ha determinado resultados contradictorios.

En el caso de la protección, no se usó en el CAVATAS <sup>138</sup>, se utilizó en el 95% de los pacientes del SAPPHIRE <sup>11</sup>, en el 27% del SPACE <sup>140</sup>, en el 91% del EVA-3S <sup>143</sup>, en el 72% del ICSS <sup>145</sup> y en el 96% del CREST <sup>95</sup>. Se permitió el uso de múltiples filtros y *stents* en todos los estudios excepto en el SAPPHIRE y el CREST, en los que se impuso la homogeneidad en el empleo de materiales. En el caso del estudio CAVATAS tan sólo se colocó *stent* en el 26% de los procedimientos.

En nuestro trabajo la utilización de materiales fue homogénea, empleando en casi todos los procedimientos el mismo *stent* y el mismo filtro. Todas las intervenciones las realizó al menos un neurointervencionista con experiencia.

En el caso de los DPP, se utilizó el dispositivo *Mo.Ma* en el 100% de los pacientes, mientras que el FD del laboratorio comercial Abbott Vascular (*Emboshield* o *AccUNET*) fue utilizado en el 96,1% de los procedimientos.

Respecto a los *stents* empleados ocurre algo parecido: en el 87% de los pacientes se utilizó el *stent* de Abbott Vascular (*Acculink* o *Xact*), de características técnicas similares.

Nuestro estudio emplea materiales similares, protocolos de manejo homogéneos (uso de doble antiagregación, monitorización en Unidad de Ictus, seguimiento, etc) y criterios adecuados de acreditación, por lo que nuestra estructura de trabajo es comparable al diseño del grupo intervencionista en el estudio CREST <sup>95</sup>.

## 5.4. Morbimortalidad global

Los resultados de nuestra serie muestran una incidencia global de complicaciones perioperatorias del 6,9% (5,2% ictus, 2,6% muerte, 1,7% IAM). No se han registrado complicaciones técnicas intraprocedimiento (0%).

Aunque estos son los eventos que se registran con mayor frecuencia en los estudios de ACS, es importante matizar que hemos incluido dentro de la definición de ictus aquellos pacientes con ictus de cualquier localización y síndrome post-reperusión. Opinamos que estos eventos deben considerarse dentro de la misma definición, ya que en ningún caso podemos descartar su origen en el contexto del procedimiento. En ciertas series publicadas <sup>200</sup> existe disparidad en esta consideración, teniendo solo en consideración los ictus ipsilaterales a la estenosis tratada.

Hemos comparado nuestro trabajo con la serie publicada anteriormente por nuestro grupo de trabajo <sup>201</sup>. Este trabajo incluye 153 nuevos casos, con una tasa similar de ictus y de complicaciones globales del 6,9% (incluyendo IAM y muerte, que no fueron incluidos en dicha serie). Estos datos sugieren una tasa estable de complicaciones alrededor del 5-6%, que se encuentra dentro del 4-7% de los estudios randomizados generalmente aceptado para esta técnica, apoyando la idea de que la ACS es una técnica segura en el tratamiento de la aterosclerosis carotídea.

**Tabla XXII. Morbilidad perioperatoria en los estudios controlados y randomizados, en comparación con nuestra serie (Moreno *et al.*, 2014).**

Serie	Nº Casos (% con protección)	Sintomáticas (%)	Edad (años)	HTA (%)	OC (%)	Ictus (%)	IAM (%)	Muerte (%)	Global (%)
CAVATAS <sup>137</sup> , 2001	251 (0)	96	67	53	10	8	0	3	10
SAPPHIRE <sup>11</sup> , 2004	167 (95)	23,6	72,5	85,5	23,6	3,6	2,4	1,2	4,8
SPACE <sup>139</sup> , 2006	605 (27)	100	67,6	75,1	7,2	7,5	0	0,7	7,7
EVA-3S <sup>142</sup> , 2006	265 (91)	100	69,1	73,6	5	8,8	0,4	0,8	11,9
CREST <sup>95</sup> , 2010	1262 (96)	53,9	68,9	85,8	2,7	4,1	1,1	0,7	5,2
ICSS <sup>145</sup> , 2010	855 (72)	100	70	69	6	7,7	0,4	2,3	8,5
Moreno <i>et al.</i> (2014)	231 (97,4)	80,1	69,9	79,7	16,9	5,2	1,7	2,6	6,9

Oc: Oclusión contralateral

Si comparamos nuestros resultados con los de los estudios aleatorizados (Tabla XXIII), nuestra tasa de morbimortalidad es baja (6,9%) a pesar de las características de los pacientes (80,1% pacientes sintomáticos, 8,7% con edad >80 años, el 16% con estenosis > 95%, el 16,9% de oclusiones contralaterales y el 4,8% de CCE). La mayor parte de las complicaciones graves se produjeron en el contexto de síndromes post-reperusión, lo que contrasta con los resultados de otras series donde predominan los fenómenos tromboembólicos. La explicación más plausible se encuentra en el elevado número de pacientes con HTA, estenosis graves, y oclusiones contralaterales.

### **5.5. Morbimortalidad en pacientes asintomáticos**

Aunque globalmente los pacientes asintomáticos han tenido menos complicaciones (7% y 6,5%,  $p=1$ ), no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Es destacable que los pacientes asintomáticos han tenido proporcionalmente más complicaciones cerebrovasculares perioperatorias (4,9% y 6,5%,  $p=0,7$ ). Las indicaciones en casos asintomáticos han sido pacientes con estenosis de alto grado y criterios de alto riesgo (oclusión carotídea contralateral, pre-CCE, estenosis progresivas). Se trata por tanto de pacientes con elevada morbilidad y placas inestables.

Los pacientes con estenosis carotídeas significativas que van a someterse a CCE tienen un riesgo añadido de ictus durante la cirugía. Resulta interesante comentar un estudio <sup>160</sup> realizado en 3.942 pacientes sometidos a CCE. El 6% (239 de ellos) tenía enfermedad carotídea  $\geq 50\%$ . La frecuencia de ictus fue mayor en este grupo que en los que no tenían enfermedad carotídea  $\geq 50\%$  (7,5% frente a 1,5% respectivamente;  $p < 0,001$ ), por lo que la ACS preoperatoria puede ser una opción para este subgrupo de pacientes de alto riesgo, evitando una cirugía mayor o la anestesia general.

Puede ser interesante resaltar que nuestros pacientes asintomáticos no tuvieron ictus durante el seguimiento a 12 meses ni IAM perioperatorio.

## 5.6. Eventos hemodinámicos intraprocedimiento

A pesar de los avances técnicos, el ictus intraoperatorio continua siendo la mayor limitación de esta técnica, y todos los esfuerzos van dirigidos a reducir esta complicación. Un ejemplo de ello es el desarrollo de dispositivos de protección embólica.

Otros fenómenos fisiológicos que pueden influir en el pronóstico clínico es la depresión hemodinámica, en concreto hipotensión, bradicardia y asistolia, que sucede frecuentemente durante los procedimientos de ACS. La incidencia de depresión hemodinámica significativa es variable en la literatura, oscilando entre el 5-76% <sup>202-204</sup>.

La mayor parte de estos eventos son transitorios y autolimitados. Sin embargo, casos de hipotensión o bradicardia graves tras ACS se han relacionado con inestabilidad hemodinámica que pueden producir eventos isquémicos cerebrales <sup>181,205</sup>.

Nuestra tasa de depresión hemodinámica significativa se encuentra en el 12,6%, con una incidencia de hipotensión significativa del 10,3%. A pesar de lo publicado con anterioridad, en nuestra serie no se relacionó con un aumento de las complicaciones intraoperatorias, que de hecho fueron del 0%. Es posible que las óptimas condiciones anestésicas, así como la dilatación cuidadosa de los vasos, justifiquen estos datos.

## 5.7. Tasa de reestenosis

Un factor muy importante de la ACS es la reestenosis, así como la necesidad de reintervención. Estos aspectos podrían alterar la duración y eficacia de las técnicas de ACS. A largo plazo se ha observado que la tasa de reestenosis intra-*stent* tras ASC es aceptable y asintomática en la mayoría de los pacientes <sup>206</sup>. Tomando como punto de corte un grado de estenosis del 50%, definido en Dúplex TSA por una VPS de 220 cm/seg <sup>165</sup>, la tasa de reestenosis a un año en nuestra serie fue del 3,8% (8 pacientes), la mitad de ellos de forma precoz. Solo un paciente (0.4%) tuvo una oclusión durante el primer mes de seguimiento, y ninguno necesitó re-tratamiento.

Una de las dificultades que encontramos al analizar las tasas de reestenosis de los estudios analizados es que tampoco existen unos criterios definitivos para definir la reestenosis como significativa, los umbrales diagnósticos de los estudios de Dúplex TSA, así como los tiempos de seguimiento (Tabla XXIII). Por ello establecer una comparación es difícil.

<b>Tabla XXIII. Definición e incidencia de reestenosis en los principales estudios aleatorizados.</b>					
	<b>Periodo de reclutamiento</b>	<b>Definición de reestenosis</b>	<b>Criterios diagnósticos</b>	<b>N (ACS)</b>	<b>Pacientes con reestenosis</b>
CAVATAS <sup>139</sup>	1992-1997	Reestenosis $\geq 70\%$ u oclusión	VPS $> 2,1$ m/s	50	16,6% en 5 años
SAPPHIRE <sup>11</sup>	2000-2002	Reestenosis $\geq 50\%$ (sintomáticos) o $\geq 80\%$ (asintomáticos)	Necesidad de re-operación	143	3% en 3 años
EVA-3S <sup>143</sup>	2000-2005	Reestenosis $\geq 70\%$ u oclusión	VPS $> 2,1$ m/s (TEA) o VPS $> 3$ m/s (ACS)	242	3,3% en 3 años
CREST <sup>95</sup>	2000-2008	Reestenosis $\geq 70\%$ u oclusión	VPS $> 3$ m/s	1086	6% en 2 años
SPACE <sup>140</sup>	2001-2006	Reestenosis $\geq 70\%$ u oclusión	No especificada	541	11,1% en 2 años

Una limitación de nuestro trabajo es el tiempo de seguimiento limitado a un año que impide establecer comparaciones con los estudios previos. El estudio que mejor reproduce el estado actual de la técnica de ACS es el CREST <sup>95</sup>, con criterios bien definidos de operadores, antiagregación, dispositivos y reestenosis. Al igual que en nuestro trabajo, define la reestenosis de alto grado ( $\geq 70\%$ ) por un valor de VPS igual o superior a 300 cm/seg. Tomando esa cifra como referencia, nuestra tasa de reestenosis de alto grado anual sería del 1,85%. Si atendemos al punto de corte del resto de estudios (VPS 210 cm/seg), nuestra tasa anual sería de 3,8%.

Nuestros resultados muestran unas tasas de reestenosis aceptables, que se encuentran dentro del heterogéneo rango de reestenosis tras ACS (excluyendo estenosis residual) disponible en la literatura, que oscila entre el 1 y el 37%, con únicamente entre el 0-8% de los pacientes sintomáticos <sup>195</sup>.

## 5.8. Predictores de reestenosis

Existe una falta completa de consenso en la literatura sobre los factores que aumentan el riesgo de reestenosis. En los estudios más recientes los factores más significativos asociados con reestenosis son edad avanzada, resultado post-*stenting* con estenosis residual, cifras elevadas de reactantes de fase aguda post-operatorios, colocación de doble *stent* y lesión asintomática<sup>195,198,207</sup>. Largas series han tratado de evaluar el papel del género en el pronóstico clínico tras los procedimientos de RC<sup>208</sup>. Sin embargo, su influencia en el desarrollo de reestenosis permanece inaclorada.

En un análisis a larga escala<sup>199</sup> sobre 9865 pacientes sometidos a TEA o ACS, los resultados fueron similares en hombres y mujeres, demostrando que las mujeres no tienen mayor riesgo de efectos adversos tras RC. Por el contrario, otros estudios han investigado el impacto del género en el pronóstico post-operatorio tras TEA, comunicando una mayor incidencia de reestenosis en mujeres, especialmente cuando se empleaban parches de Dacron<sup>209</sup>. De forma similar, las mujeres tuvieron más riesgo de reestenosis u oclusión tras TEA o ACS en un subanálisis de 2191 del estudio CREST<sup>13</sup>.

Tres estudios han tratado de aclarar el impacto del género femenino cuando la ACS se evaluaba como la única técnica. Sólo en uno se observó asociación entre género femenino y una tasa mayor de reestenosis asintomática<sup>198</sup>, sin encontrarse relación en los otros dos<sup>196,197</sup>.

Después de analizar las características individuales, comorbilidad y terapéuticas de los pacientes, el único factor que se comporta como un predictor independiente de reestenosis precoz (a 30 días) es el género femenino (5,9% vs 0,6%,  $p=0,03$ ). Estas diferencias tienden a equilibrarse con el paso del tiempo, sin alcanzarse significación estadística tras un año de seguimiento.

Cuando estudiamos la tasa de reestenosis a 12 meses, se observa un número significativamente mayor de pacientes diabéticos con reestenosis (7,4% vs 0,8%,  $p=0,02$ ). Después de realizar el análisis multivariante, la única variable que sigue comportándose como un predictor de reestenosis a 30 días es el género femenino ( $p=0,04$ ).

En contraposición a los trabajos mencionados, nuestro estudio muestra que las mujeres tienen mayor riesgo de reestenosis precoz, sin otros factores demográficos, clínicos o terapéuticos relacionados.

Una explicación posible para este dato es el menor tamaño de las arterias en las mujeres. Mediante ecografía TSA, se han descrito menores diámetros arteriales en mujeres respecto a hombres <sup>170</sup>, mientras que otros no han encontrado diferencias <sup>171</sup>. Aunque en nuestro estudio no hemos considerado la medición individualizada de los diámetros arteriales, es posible que diámetros <4 mm tengan mayor riesgo de reestenosis comparados con aquellos  $\geq 4$  mm <sup>172</sup> (37% vs. 12%).

A pesar de la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, la aplicación de estrictos protocolos antes, durante y después de los procedimientos, la homogeneidad de técnicas y materiales, y la baja tasa de complicaciones pueden apoyar el papel del género femenino en el desarrollo de reestenosis tras ACS.

Teniendo en cuenta que no hay un manejo estandarizado de la reestenosis, la identificación de factores predictores puede contribuir de forma considerable a la identificación de pacientes de mayor riesgo y guiar futuras decisiones terapéuticas o de seguimiento.





## **6. CONCLUSIONES**



Compararemos los objetivos que se han planteado en el trabajo con las conclusiones:

### **OBJETIVOS PRINCIPALES:**

**1. Valorar la eficacia y seguridad de la angioplastia con stent carotídeo (ACS) realizada en pacientes con ateromatosis carotídea ingresados en el Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca” de Murcia (HUVA) desde 2006 al 2011.**

**Conclusión 1:** Las complicaciones globales perioperatorias de nuestra serie (ictus, IAM, muerte) están dentro de los límites aceptables, similares a los señalados por otros centros de referencia. Las tasas de estenosis residual post-procedimiento y reestenosis son similares a lo publicado en series previas.

**2. Determinar los factores pronósticos relacionados con el desarrollo de reestenosis precoz (dentro de los 30 primeros días) y a largo plazo (12 meses) una vez realizada la angioplastia.**

**Conclusión 2:** El género femenino influye en el desarrollo de reestenosis precoces en nuestro estudio. En nuestra muestra no existe ninguna variable que se relacione con la reestenosis a largo plazo, tras el análisis multivariante.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

**1. Analizar las características y las comorbilidades de la población de estudio.**

**Conclusión 3:** Al tratarse de una población de pacientes mayoritariamente sintomáticos y con estenosis de alto grado, consideramos la muestra de alto riesgo quirúrgico.

**2. Analizar la incidencia de eventos hemodinámicos (hipotensión, bradicardia y asistolia) durante el desarrollo de los procedimientos realizados.**

**Conclusión 4.** La incidencia de eventos embólicos y hemodinámicos intraprocedimiento es baja.

**3. Determinar la incidencia global de complicaciones mayores cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte en el período perioperatorio (30 días).**

**Conclusión 5:** La incidencia de ictus, IAM y muerte durante los 30 primeros días se mantuvo baja tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos, y dentro de lo aceptable por las guías de recomendación terapéutica.

**4. Determinar la incidencia de ictus a largo plazo (12 meses), así como la necesidad de nuevo tratamiento.**

**Conclusión 6:** La incidencia de ictus a 12 meses fue extremadamente baja. Ningún paciente con reestenosis precisó un nuevo tratamiento.

**5. Registrar los diferentes dispositivos de protección embólica y *stents* empleados durante los procedimientos.**

**Conclusión 7:** Los pacientes mayoritariamente fueron tratados bajo condiciones de protección embólica. Los *stents* utilizados fueron de características técnicas similares.

## **7. REFERENCIAS**



1. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C; IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:272-81.
2. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, *et al*. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
3. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, *et al*. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65:794-801.
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, *et al*. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123: e18-e209.
5. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005;65:371-5.
6. Coutts SB, Hill MD, Campos CR, Choi YB, Subramaniam S, Kosior JC, *et al*. Recurrent events in transient ischemic attack and minor stroke. What events are happening and to which patients? *Stroke* 2008;39:2461-6.
7. Lanktree MB, Hegele RA, Schork NJ, Spence JD. Extremes of unexplained variation as a phenotype: an efficient approach for genome-wide association studies of cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:215–21.
8. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002;33:2916–22.
9. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke* 1997;28:1189–94.
10. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2009;40:1373-80.

11. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, *et al*. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-501.
12. deBorst GJ, Zanen P, deVries JP, van de Pavoordt ED, Ackerstaff RG, Moll FL. Durability of surgery for restenosis after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2008;47:363–71.
13. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, *et al*. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:755-63.
14. Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, *et al*. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:908-17.
15. Osborn AG. Aortic Arch. In: Osborn AG, Ed. *Diagnostic cerebral angiography*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:3-29.
16. Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery* 1996;38:425-33.
17. Osborn AG. Middle Cerebral Artery. In: Osborn AG, Ed. *Diagnostic cerebral angiography*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:135-51.
18. Osborn AG. Anterior Cerebral Artery. In: Osborn AG, Ed. *Diagnostic cerebral angiography*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:117-33.
19. Osborn AG. Posterior Cerebral Artery. In: Osborn AG, Ed. *Diagnostic cerebral angiography*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:153-71.
20. Hayman LA, Taber KH, Hurley RA, Naidich TP. An Imaging guide to the lobar and arterial vascular divisions of the brain. Part I: Sectional anatomy. *IJNR* 1997;3:175-9.
21. Osborn AG. Circle of Willis. In: Osborn AG, Ed. *Diagnostic cerebral angiography*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:105-16.
22. Kalimo H, Kaste M, Latia M. Vascular diseases. In: Graham DI, Lantos PL, Eds. *Greenfield's neuropathology*, 6th ed. London: Arnold, 1997:315-96.



23. Arias-Rivas S, Vivancos-Mora J, Castillo J; En Nombre de Los Investigadores Del Registro Epices. Epidemiology of the subtypes of stroke in hospitalised patients attended by neurologists: results of the EPICES registry (I). *Rev Neurol* 2012;54:523-9.
24. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995;26:14–20.
25. Wityk RJ, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H, Litt B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1996;27:1974–80.
26. Van Eeden M, van Heugten CM, Evers SM. The economic impact of stroke in The Netherlands: the €-Restore Stroke study. *BMC Public Health* 2012 13;12:122.
27. Wolfe CDA: The impact of stroke. *Brit Med Bull* 2000, 56:275-86.
28. Struijs JN. Modeling the future burden of stroke in the Netherlands: the impact of aging, hypertension and smoking. *Stroke* 2005, 36:1648-55.
29. Struijs JN, Van Genugten MLL, Evers SMAA, Ament AJH, Baan CA, Van Den Bos GAM. Future costs of stroke in the Netherlands: the impact of stroke services. *Int J Technol Assess Health Care* 2006, 22:518-24.
30. Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 1996;27:1459–66.
31. Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Kato K, Hibino T, *et al.* Genetic factors for ischemic and hemorrhagic stroke in japanese individuals. *Stroke* 2008;39:2211-8.
32. Mast H, Thompson JL, Lin IF, Hofmeister C, Hartmann A, Marx P, *et al.* Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 1998;29:908-12.
33. Moussa ID, Mohr JP. Epidemiology and natural history of asymptomatic carotid artery stenosis. In: Moussa ID, Rundek T, Mohr JP, Eds. *Asymptomatic Carotid Artery Stenosis*, 1st ed. Informa Healthcare, 2007:1-18.
34. Qureshi AI, Alexandrov AV, Tegeler CH, Hobson RW 2<sup>nd</sup>, Dennis Baker J, Hopkins LN; American Society of Neuroimaging; Society of Vascular and Interventional Neurology. Guidelines for the screening of extracranial carotid artery disease: a statement for healthcare professionals from the

multidisciplinary practice guidelines committee of the American Society of Vascular and Interventional Neurology. *J Neuroimaging* 2007;17:19-47.

35. Instituto Nacional de Estadística. URL: <http://ine.es>. [30.12.2006].

36. Martínez-Salio A, Benito-León J, Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F. Cerebrovascular disease incidence in central Spain (NEDICES): a population-based prospective study. *J Neurol Sci* 2010;298:85-90.

37. Del Barrio JL, De Pedro Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo Pareja F, *et al*. Dementia, stroke and Parkinson's disease in spanish populations: a review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology* 2005; 24:179-88.

38. Marco M, Dalmau J, Aguilar M, Diestre G, Dalmau B. La patología vascular cerebral en el área de Sabadell. La experiencia de un año en sus hospitales comarcales. Estudio prospectivo. *Neurologia* 1986;1:194-7.

39. Arboix A, Cendros V, Besa M, García-Eroles L, Oliveres M, Targa C, *et al*. Trends in risk factors, stroke subtypes and outcome. Nineteen-year data from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cerebrovasc Dis* 2008;26: 509-16.

40. Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Clavería LE. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke* 1996;27: 667-71.

41. Sposato LA, Klein F. Enfermedad carotídea aterosclerótica extracraneal. *Neurol Arg* 2011;3:26-53.

42. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481– 8.

43. Redgrave JN, Gallagher P, Lovett, Rothwell PM. Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaques. The Oxford Plaque Study. *Stroke* 2008;39:1722-9.

44. Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 2000;31:615-21.

45. Gao P, Chen Z, Bao Y, Jiao L, Ling F. Correlation between carotid intraplaque hemorrhage and clinical symptoms systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:2382-90.

46. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, *et al*. Hypoechoic plaque at us of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study. Radiology* 1998;208:649-54.
47. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromso Study. *Circulation* 2001;103:2171-5.
48. Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke* 2005;36:2764-72.
49. Lovett JK, Gallagher PJ, Hands LJ, Walton J, Rothwell PM. Histological correlates of carotid plaque surface morphology on lumen contrast imaging. *Circulation* 2004;110:2190-7.
50. Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, Levy AP, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation* 2006;113:2245-52.
51. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Kaul S, Berman D, Fayad Z, *et al*. SHAPE Task Force: from vulnerable plaque to vulnerable patient. III Executive summary of the screening for heart attack prevention and education (SHAPE). Task Force report. *Am J Cardiol* 2006;98:2H-15H.
52. Alvarez B, Ruiz C, Chacon P, Alvarez-Sabin J, Matas M. Serum values of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 as related to unstable plaque and inflammatory cells in patients with greater than 70% carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2004;40:469-75.
53. Arthurs ZM, Andersen C, Starnes BW, Sohn VY, Mullenix PS, Perry J. A prospective evaluation of C-reactive protein in the progression of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2008;47:744-50.
54. Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, Chacon P, Sabin JA, Matas M. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque. *J Vasc Surg* 2003;38:1018-24.
55. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D, *et al*. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation* 2004;109:3158-63.
56. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2001;32:842-9.

57. Spence JD, Barnett PA, Bulman DE, Hegele RA. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;144:429–34.
58. Iemolo F, Martiniuk A, Steinman DA, Spence JD. Sex differences in carotid plaque and stenosis. *Stroke* 2004;35:477–81.
59. Hellings WE, Pasterkamp G, Verhoeven BA, De Kleijn DP, De Vries JP, Seldenrijk KA, *et al.* Gender-associated differences in plaque phenotype of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2007;45:289–96.
60. Wityk R, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H, Litt B. Race and sex in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1996;27:1974-80.
61. Delcker A, Diener HC, Wilhelm H. Influence of vascular risk factors for atherosclerotic carotid artery plaque progression. *Stroke* 1995;26:2016–22.
62. Bowden DW, Lehtinen AB, Ziegler JT, Rudock ME, Xu J, Wagenknecht LE, *et al.* Genetic epidemiology of subclinical cardiovascular disease in the Diabetes Heart Study. *Ann Hum Genet* 2008;72:598–610.
63. Makris GC, Lavid A, Nicolaides AN, Geroulakos G. The effect of statins on carotid plaque morphology: a LDL-associated action or one more pleiotropic effect of statins? *Atherosclerosis* 2010;213:8–20.
64. Liang LR, Wong ND, Shi P, Zhao LC, Wu LX, Xie GQ, *et al.* Cross-sectional and longitudinal association of cigarette smoking with carotid atherosclerosis in Chinese adults. *Prev Med* 2009;49:62–7.
65. Kuo F, Gardener H, Dong C, Cabral D, Della-Morte D, Blanton SH, *et al.* Traditional cardiovascular risk factors explain the minority of the variability in carotid plaque. *Stroke* 2012;43: 1755-60.
66. Gardener H, Beecham A, Cabral D, Yanuck D, Slifer S, Wang L, *et al.* Carotid plaque and candidate genes related to inflammation and endothelial function in hispanics from northern Manhattan. *Stroke* 2011;42:889–96.
67. Wang L, Yanuck D, Beecham A, Gardener H, Slifer S, Blanton SH, *et al.* A candidate gene study revealed sex-specific association between the OLR1 gene and carotid plaque. *Stroke* 2011;42:588–92.
68. Penning B. Pathophysiology of stroke. *Neuroimag Clin North Am* 1992;2:389-408.
69. Momjian-Mayor I, Baron JC. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease. Review of cerebral perfusion studies. *Stroke* 2005;36:567-77.

70. Muci-Mendoza R, Arruga R, Edward WO, Hoyt WF. Retinal fluorescein angiographic evidence for atheromatous microembolism. *Stroke* 1980;11:154-8.
71. Bogousslasky J, Regli F, Melle GV. Risk factors and concomitants of internal carotid artery occlusion or stenosis: a controlled study of 159 cases. *Arch Neurol* 1985;42:864-7.
72. Bogousslasky J, Regli F. Borderzone infarctions distal to internal carotid artery occlusion: prognostic implications. *Ann Neurol* 1986;20:346-50.
73. Findlay JM, Nykolyn L, Lubkey TB, Wong JH, Mouradian M, Senthilselvan A. Auditing carotid endarterectomy: a regional experience. *Can J Neurol Sci* 2002;29:326-32.
74. Tavel ME, Bates JR. The cervical bruit: sound spectral analysis related to severity of carotid arterial disease. *Clin Cardiol* 2006;29:462-5.
75. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:1587-94.
76. Gillett M, Davis WA, Jackson D, Bruce DG, Davis TM, Fremantle Diabetes Study. Prospective evaluation of carotid bruit as a predictor of first stroke in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Stroke* 2003;34:2145-51.
77. Rea T. The role of carotid bruit in screening for carotid stenosis. *Ann Intern Med* 1997;127:657-8.
78. Kuller LH, Arnold AM, Psaty BM, Robbins JA, O'Leary DH, Tracy RP, *et al*. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2006;166:71-8.
79. Warlaw JM, Lewis S. Carotid stenosis measurement on colour doppler ultrasound: agreement of ECST, NASCET and CCA methods applied to ultrasound with intraarterial angiographic stenosis measurement. *Eur J Radiol* 2005;56:205-11.
80. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002;144:753-9.
81. Mitra D, Conolly D, Jenkins S, English P, Birchall D, Mandel C, *et al*. Comparison of image quality, diagnostic confidence and interobserver variability in contrast enhanced MR angiography and 2D time of flight angiography in evaluation of carotid stenosis. *Br J Radiol*. 2006;79:201-7.

82. Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke* 2004;35:2306-12.
83. Nederkoorn PJ, Brown MM. Optimal cut-off criteria for duplex ultrasound for the diagnosis of restenosis in stented carotid arteries: review and protocol for a diagnostic study. *BMC Neurol* 2009;22:9:36.
84. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-32.
85. American College of Radiology. Standard for the performance of diagnostic cervicocerebral angiography in adults. American College of Radiology Standards 2000-2001. Reston, Va: American College of Radiology; 2000:415-26.
- 86.- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
87. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
88. Wardlaw JM, Chappell F, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, *et al*. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:1-200.
89. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1998;19:547-54.
90. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, *et al*. 2011ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke* 2011;42:e420-63.

91. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators, Karam JG, Loney-Hutchinson L, McFarlane SI. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *J Cardiometab Syndr* 2008;3:68-9.
92. Bergeron P, Roux M, Khanoyan P, Douillez V, Bras J, Gay J. Long-term results of carotid stenting are competitive with surgery. *J Vasc Surg* 2005;41:213-21.
93. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis (ACAS). *JAMA* 1995;273:1421-8.
94. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
95. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, *et al*. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11–23.
96. Qureshi AI, Kirmani JF, Divani AA, Hobson RW 2nd. Carotid angioplasty with or without stent placement versus carotid endarterectomy for treatment of carotid stenosis: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2005;56:1171–9.
97. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke* 2005;36:905–11.
98. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1485-90.
99. Joakimsen O, Bonna KH, Mathiesen EB, Stensland-Bugge E, Arnesen E. Prediction of mortality by ultrasound screening of a general population for carotid stenosis: the Tromso Study. *Stroke* 2000;31:1871-6.
100. Muluk SC, Muluk VS, Sugimoto H, Rhee RY, Trachtenberg J, Steed DL, *et al*. Progression of asymptomatic carotid stenosis: a natural history in 1004 patients. *J Vasc Surg* 1999; 29:208-14.
101. Liapis C, Kakisis J, Papavassiliou V, Ntanou A, Kontopoulou S, Kaperonis E, *et al*. Internal carotid artery stenosis: rate of progression. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:111-7.

102. Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Hachinski VC, Ferguson GG, Barnett HJ. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1994;25:304-8.
103. Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, Meldrum H, Barnett HJ. Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy. *Lancet*. 2001 14;357:1154-60.
104. Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, Hachinski V, Barnett HJ. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *J Neurosurg* 1995;83:778–82.
105. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
106. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, *et al*. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.
107. Rothwell PM, Warlow CP. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk-modelling study. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1999;353:2105-10.
108. Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter H, Lammerts D, Rautenberg W. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long-term prospective study. *Brain* 1987;110:777-91.
109. Arnold JA, Modaresi KB, Thomas N, Taylor PR, Padayachee TS. Carotid plaque characterization by duplex scanning: observer error may undermine current clinical trials. *Stroke* 1999;30:61-5.
110. Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology* 1999;53:251-9.
111. Norris JW, Halliday A. Is ultrasound sufficient for vascular imaging prior to carotid endarterectomy? *Stroke* 2004;35:370-1.
112. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999;30:1440-3.



113. 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;36:2373-8.
114. Morgenstern LB, Fox AJ, Sharpe BL, Eliasziw M, Barnett HJ, Grotta JC. The risks and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Neurology* 1997;48:911-15.
115. Rothwell PM, Warlow CP. Low risk of ischemic stroke in patients with reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: cerebral protection due to low poststenotic flow? *Stroke* 2000;31:622-30.
116. Klijn CJ, Kappelle LJ, Tulleken CA, Van Gijn J. Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke* 1997;28:2084-93.
117. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1999;30:593-8.
118. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954;267:994-6.
119. Hynes BG, Kennedy KF, Ruggiero NJ 2nd, Kiernan TJ, Margey RJ, Rosenfield K, *et al*. Carotid artery stenting for recurrent carotid artery restenosis after previous ipsilateral carotid artery endarterectomy or stenting: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:180-6.
120. Fisher M. Occlusion of internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatr* 1951;65:346-77.
121. DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebro-vascular insufficiency. Nineteen-year follow up. *JAMA* 1975;233:1083-5.
122. Muuronen A. Outcome of surgical treatment of 110 patients with transient ischemic attack. *Stroke* 1984;15:959-64.
123. Warlow C. Carotid endarterectomy: does it work? *Stroke* 1984;15:1068-76.
124. Winslow CM, Solomon DH, Chassin MR, Kosecoff J, Merrick NJ, Brook RH. The appropriateness of carotid endarterectomy. *N Engl J Med* 1988;318:721-7.

125. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure during carotid endarterectomy. *Stroke* 2010;41:e55-e56.
126. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart J* 2009;30:2693-704.
127. Gumerlock MK, Neuwelt EA. Carotid endarterectomy: to shunt or not to shunt. *Stroke* 1988;19:1485-90.
128. Sandmann W, Willeke F, Kolvenbach R. To shunt or not to shunt: the definitive answer with a randomized study. In: Veith FJ, editor. Current critical problems in vascular surgery. Vol. 5. Missouri: Quality Medical Publishing Inc.; 1993:434-40.
129. Frericks H, Kievit J, van Baalen JM, van Bockel JH. Carotid recurrent stenosis and risk of ipsilateral stroke: a systematic review of the literature. *Stroke* 1998;29:244-50.
130. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke* 2003;34:2290-301.
131. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000;283:2122-7.
132. Touze E, Toussaint JF, Coste J, Schmitt E, Bonneville F, Vandermarcq P. Reproducibility of high-resolution MRI for the identification and the quantification of carotid atherosclerotic plaque components: consequences for prognosis studies and therapeutic trials. *Stroke* 2007;38:1812-9.
133. Mathias K. A new catheter system for percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of carotid artery stenosis. *Fortschr Med* 1977;95:1007-11.
134. Kerber CW, Cromwell LD, Loehden OL. Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy. *Am J Neuroradiol* 1980;1:348-9.
135. Parodi JC, Ferreira LM, Sicard G, La Mura R, Fernandez S. Cerebral protection during carotid stenting using flow reversal. *J Vasc Surg* 2005;41:416-22.
136. Stockx L. Techniques in carotid artery stenting. *Eur J Radiol* 2006;60:11-3.
137. Abbott receives FDA approval to expand use of the RX ACCULINK® Carotid Stent System to patients at standard surgical risk. Available from: <http://www.abbott.com/newsmedia/press-releases/2011May6.htm>

138. 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;357:1729-37.
139. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, *et al*. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:898-907.
140. 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;368:1239-47.
141. Stingele R, Berger J, Alfke K, Eckstein HH, Fraedrich G, Allenberg J, *et al*. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol* 2008;7:216-22.
142. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, 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;7:893-902.
143. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, *et al*. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71.
144. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, 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;7:885-92.
145. International Carotid Stenting Study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985–97.
146. Yavin D, Roberts DJ, Tso M, Sutherland GR, Eliasziw M, Wong JH. Carotid endarterectomy versus stenting: a metaanalysis of randomized trials. *Can J Neurol Sci* 2011;38:230-5.
147. Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsivgoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a

comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke* 2011;42:687-92.

148. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Bavry AA, Gluud C, Cutlip DE, Bhatt DL. Carotid artery stenting vs carotid endarterectomy: metaanalysis and diversity-adjusted trial sequential analysis of randomized trials. *Arch Neurol* 2011;68:172-84.

149. Carotid Stenting Trialists' Collaboration, Bonati LH, Dobson J, Algra A, Branchereau A, Chatellier G, *et al*. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned metaanalysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376:1062-73.

150. Meier P, Knapp G, Tamhane U, Chaturvedi S, Gurm HS. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and metaanalysis of randomised controlled clinical trials. *BMJ* 2010;340:c467.

151. Liu Z, Shi Z, Wang Y, Chen B, Zhu T, Si Y, Fu W. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: systematic review and metaanalysis. *World J Surg* 2009;33:586-96.

152. Ringleb PA, Chatellier G, Hacke W, Favre JP, Bartoli JM, Eckstein HH, Mas JL. Safety of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with surgical treatment: a metaanalysis. *J Vasc Surg* 2008;47:350-5.

153. Jeng JS, Liu HM, Tu YK. Carotid angioplasty with or without stenting versus carotid endarterectomy for carotid artery stenosis: a metaanalysis. *J Neurol Sci* 2008;270:40-7.

154. Brahmanandam S, Ding EL, Conte MS, Belkin M, Nguyen LL. Clinical results of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2008;47:343-9.

155. Gurm HS, Nallamothu BK, Yadav J. Safety of carotid artery stenting for symptomatic carotid artery disease: a metaanalysis. *Eur Heart J* 2008;29:113-9.

156. Wiesmann M, Schopf V, Jansen O, Bruckmann H. Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis: metaanalysis of randomized trial data. *Eur Radiol* 2008;18:2956-66.

157. Murad MH, Flynn DN, Elamin MB, Guyatt GH, Hobson RW 2nd, Erwin PJ, Montori VM. Endarterectomy vs stenting for carotid artery stenosis: a systematic review and metaanalysis. *J Vasc Surg* 2008;48:487-93.

158. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000515.
159. Hopkins LN, Roubin GS, Chakhtoura EY, Gray WA, Ferguson RD, Katzen BT, *et al*. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting trial: credentialing of interventionalists and final results of lead-in phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:153-62.
160. Li Y, Walicki D, Mathiesen C, Jenny D, Li Q, Isayev Y, *et al*. Strokes after cardiac surgery and relationship to carotid stenosis. *Arch Neurol* 2009;66:1091-6.
161. Abu-Oma Y, Balacumaraswami L, Pigott DW, Matthews PM, Taggart DP. Solid and gaseous cerebral microembolization during off-pump, on-pump, and open cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1759-65.
162. Lopes DK, Mericle RA, Lanzino G, Wakhloo AK, Guterman LR, Hopkins LN. Stent placement for the treatment of occlusive atherosclerotic carotid artery disease in patients with concomitant coronary artery disease. *J Neurosurg* 2002;96:490-6.
163. Guzman LA, Costa MA, Angiolillo DJ, Zenni M, Wludyka P, Silliman S, *et al*. A systematic review of outcomes in patients with staged carotid artery bypass graft surgery. *Stroke* 2008;39:361-5.
164. de Borst GJ, Meijer R, Lo RH, Vosmeer HWG, Ackerstaff RGA, Moll FL. Effect of carotid angioplasty and stenting on duplex velocity measurements in a porcine model. *J Endovasc Ther* 2008;15:672-679.
165. Lal BK, Hobson RW 2nd, Tofighi B, Kapadia I, Cuadra S, Jamil Z. Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery. *J Vasc Surg* 2008;47:63-73.
166. Harris RA, Stow N, Fisher CM, Neale ML, Appleberg M. Carotid redo surgery: both safe and durable. *Anz J Surg* 2003;73:1000-3.
167. Lattimer CR, Burnand KG. Recurrent carotid stenosis after carotid endarterectomy. *Br J Surg* 1997;84:1206-19.
168. Skelly CL, Gallagher K, Fairman RM, Carpenter JP, Velazquez OC, Parmer SS, *et al*. Risk factors for restenosis after carotid artery angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2006;44:1010-5.
169. Healy DA, Zierler RE, Nicholls SC, Clowes AW, Primozich JF, Bergelin RO, *et al*. Long-term follow-up and clinical outcome of carotid restenosis. *J Vasc Surg* 1989;10:662-9.

170. Anderson A, Padayachee TS, Sandison AJ, Modaresi KB, Taylor PR. The results of routine primary closure in carotid endarterectomy. *Cardiovasc Surg* 1999;7:50-5.
171. Denarie N, Gariépy J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Salomon J, *et al*. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis* 2000;148:297-302.
172. Ouriel K, Green RM. Clinical and technical factors influencing recurrent carotid stenosis and occlusion after endarterectomy. *J Vasc Surg* 1987;5:702-6.
173. Valentine RJ, Myers SI, Hagino RT, Clagett GP. Late outcome of patients with premature carotid atherosclerosis after carotid endarterectomy. *Stroke* 1996;27:1502-6.
174. De Borst GJ, Moll F. Biology and treatment of recurrent carotid stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012;53:27-34.
175. Hellings WE, Moll FL, De Vries JP, Ackerstaff RG, Seldenrijk KA, Met R, *et al*. Atherosclerotic plaque composition and occurrence of restenosis after carotid endarterectomy. *JAMA* 2008;299:547-54.
176. Van Lamieren GW, Peeters W, De Vries JP, de Kleijn DP, De Borst GJ, Pasterkamp G, *et al*. Restenosis after carotid surgery: the importance of clinical presentation and preoperative timing. *Stroke* 2011;42:965-71, 2011.
177. Hellings WE, Moll FL, De Vries JP, De Bruin P, De Kleijn DP, Pasterkamp G. Histological characterization of restenotic carotid plaques in relation to recurrence interval and clinical presentation: a cohort study. *Stroke* 2008;39:1029-32.
178. Chakhtoura EY, Hobson RW, Godstein J, Simonian GT, Lal BK, Haser PB, *et al*. In-stent restenosis after carotid angioplasty-stenting: incidence and management. *J Vasc Surg* 2001;33:220-5.
179. Criado FJ, Lingelbach JM, Ledesma DF, Lucas PR. Carotid artery stenting in a vascular surgery practice. *J Vasc Surg* 2002;35:430-4.
180. Leger AR, Neale M, Harris JP. Poor durability of carotid angioplasty and stenting for treatment of recurrent artery stenosis after carotid endarterectomy: an institutional experience. *J Vasc Surg* 2001;33:1008-14.
181. Wholey M, Wholey M, Mathias K, Roubin G, Diethrich E, Henry M, *et al*. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Cathet Cardiovasc Interv* 2000;50:160-7.
182. Yadav J, Roubin G, Iyer S, Vitek J, King P, Jordan W, *et al*. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 1997;95:376-81.

183. Levy EI, Hanel HA, Lau T, Koebe CJ, Levy N, Padalino DJ, *et al.* Frequency and management of recurrent stenosis after carotid artery stent Implantation. *J Neurosurg* 2005;102:29-37.
184. Lal BK, Hobson RW, Goldstein J, Geohagan M, Chakhtoura E, Pappas PJ, *et al.* In-stent recurrent stenosis after carotid artery stenting: life table analysis and clinical relevance. *J Vasc Surg* 2003;38:1162-9.
185. Setacci C, de Donato G, Setacci F, Pieraccini M, Cappelli A, Trovato RA, *et al.* In-stent restenosis after carotid angioplasty and stenting: a challenge for the vascular surgeon. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:601-7.
186. Jongen LM, Hendrikse J, Waaijer A, van der Worp HB, Leijdekkers VJ, Lo RT, *et al.* Frequency and consequences of early in-stent lesions after carotid artery stent placement. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:573-9.
187. Kubo T, Imanishi T, Kitabata H, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, *et al.* Comparison of vascular response after sirolimus-eluting stent implantation between patients with unstable and stable angina pectoris. A serial optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:475–84.
188. Finn AV, Nakazawa G, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Does underlying plaque morphology play a role in vessel healing after drug-eluting stent implantation? *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:485–8.
189. Van Haaften AC, Bots ML, Moll FL, De Borst GJ. Therapeutic options for carotid in-stent restenosis: review of the literatura. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21: 1471–7.
190. Hobson RW, Goldstein JE, Jamil Z, Lee BC, Padberg FT Jr, Hanna AK, *et al.* Carotid restenosis: operative and endovascular management. *J Vasc Surg* 1999;29:228-38.
191. Fokkema M, de Borst GJ, Nolan BW, Lo RC, Cambria RA, Powell RJ, *et al.* Carotid stenting versus endarterectomy in patients undergoing reintervention after prior carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2014;59:8-15.
192. Egido JA, Alonso de Leciñana M, Martínez-Vila E, Díez-Tejedor E, en representación del comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el Diagnóstico y Tratamiento del Ictus. Guías Oficiales de la Sociedad Española de Neurología N° 3. Prous Science; 2006.
193. Crawley F, Clifton A, Buckenham T, Loosemore T, Taylor RS, Brown MM. Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals

detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Stroke* 1997;28:2460–4.

194. Reimers B, Corvaja N, Moshiri S, Saccà S, Albiero R, Di Mario C, *et al*. Cerebral protection with filter devices during carotid artery stenting. *Circulation* 2001;104:12–5.

195. Shankar JJ, Zhang J, Dos Santos M, Lesiuk H, Mohan R, Lum C. Factors affecting long-term restenosis after carotid stenting for carotid atherosclerotic disease. *Neuroradiology* 2012;54:1347-53.

196. Claus D, Huppert P, Bauersachs R, Diegel H, Hedtmann G. Endovascular therapy of carotid artery stenosis: a prospective case study. *J Neurointerv Surg* 2010;2:59-64.

197. Park B, Aiello F, Dahn MS, Menzoian JO, Mavanur A. No gender influences on clinical outcomes or durability of repair following carotid angioplasty with stenting and carotid endarterectomy. *Vasc Endovascular Surg* 2008;42:321-8.

198. Van Laanen J, Hendriks JM, Van Sambeek MR. Factors influencing restenosis after carotid artery stenting. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2008;49:743-7.

199. Jim J, Dillavou ED, Upchurch GR Jr, Osborne NH, Kenwood CT, Siami FS, *et al*. Gender-specific 30-day outcomes after carotid endarterectomy and carotid artery stenting in the Society for Vascular Surgery Vascular Registry. *J Vasc Surg* 2014;59:742-8.

200. Tallarita T, Rabinstein AA, Cloft H, Kallmes D, Oderich GS, Brown RD *et al*. Are distal protection devices 'protective' during carotid angioplasty and stenting? *Stroke* 2011;42:1962-6.

201. Parrilla G, Zamarro J, Espinosa de Rueda M, Lüttich A, Garrote M, Morales A, *et al*. Carotid revascularisation using angioplasty and stent in 134 consecutive cases in a reference hospital: a risky technique? *Neurologia* 2010;25:485-90.

202. McKeivitt FM, Sivaguru A, Venables GS, Cleveland TJ, Gaines PA, Beard JD, *et al*. Effect of treatment of carotid artery stenosis on blood pressure: a comparison of hemodynamic disturbances after carotid endarterectomy and endovascular treatment. *Stroke* 2003;34:2576-81.

203. Mlekusch W, Schillinger M, Sabeti S, Nachtmann T, Lang W, Ahmadi R, *et al*. Hypotension and bradycardia after elective carotid stenting: frequency and risk factors. *J Endovasc Ther* 2003;10:851-9.



204. Nano G, Dalainas I, Bianchi P, Stegher S, Bet L, Malacrida G, *et al*. Ballooning-induced bradycardia during carotid stenting in primary stenosis and restenosis. *Neuroradiology* 2006;48:533-6.
205. Wholey MH, Wholey MH, Tan WA, Eles G, Jarmolowski C, Cho S. A comparison of balloon-mounted and self-expanding stents in the carotid arteries: immediate and long-term results of more than 500 patients. *J Endovasc Ther* 2003;10:171-81.
206. Stingele R, Ringleb PA. To stent or not to stent: stent-protected percutaneous angioplasty versus endarterectomy post hoc analyses. *Curr Opin Neurol* 2009;22:75-9.
207. Cosottini M, Michelassi MC, Bencivelli W, Lazzarotti G, Picchiatti S, Orlandi G, *et al*. In Stent Restenosis Predictors after Carotid Artery Stenting. *Stroke Res Treat* 2010;pii: 864724. doi: 10.4061/2010/864724.
208. Bisdas T, Egorova N, Moskowitz AJ, Sosunov EA, Marin ML, Faries PL, *et al*. The impact of gender on in-hospital outcomes after carotid endarterectomy or stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:244-50.
209. Hugh B, Oldenburg WA, Neuhauser B, Hakaim AG. Effect of Age and Gender on Restenosis after Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2006;20:602-8.



## 8. ANEXOS



## **Anexo I. Tipos Etiológicos y criterios diagnósticos (TOAST)**

Comite *ad hoc* del GEECV de la SEN, 2002 y *Lausanne Stroke Registry*, Bogousslavsky 1997

Clasificación de los infartos cerebrales en sus diferentes subtipos etiológicos [adaptada del Laussane Stroke Registry, (Bogousslavsky 1997) y del Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (Arboix *et al.*, 1998)]. Previamente deberá realizarse: anamnesis y exploración física, estudio de neuroimagen, Doppler de los troncos supraórticos y transcraneal, estudios de hemostasia, ecocardiograma, y angiografía cerebral si fuesen preciso.

### 1. Infarto aterotrombótico. Aterosclerosis de arteria grande

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes:

A. Aterosclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.

B. Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis inferior al 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

### 1. 2. Infarto Cardioembólico

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o un tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo

de miocardio (menos de 3 meses), o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia.

### 2. 3. Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar

Infarto de pequeño tamaño (menor de 1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motriz, hemiparesia-ataxia y disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología.

### 3. 4. Infarto cerebral de causa inhabitual

Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se suele producir por enfermedades sistémicas (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación...) o por otras enfermedades como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc.

### 4. 5. Infarto cerebral de origen indeterminado

Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el que tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inhabitual, o bien coexistía más de una posible etiología. Dentro de esta etiología indeterminada se podría plantear unas subdivisiones que aclararían mejor este apartado; estudio incompleto, más de una etiología y desconocida.

## Anexo II. National Institute of Health Stroke Scale

Escala de Ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al Español. J. Montaner y J Alvarez-Sabin. *Neurología* 2006 21:192-202.

Permite detectar fácilmente mejoría o empeoramiento neurológico (aumento de al menos 4 puntos respecto al estado basal). Según la puntuación obtenida, se clasifica la gravedad neurológica en varios grupos: 0: sin déficit; 1: déficit mínimo; 2-5: leve; 6-15: moderado; 15-20: déficit importante; > 20: grave.

1a. NIVEL DE CONCIENCIA		4. PARALISIS FACIAL		7. ATAXIA DE EXTREMIDAD	
ALERTA	0	NORMAL	0	AUSENTE	0
SOMNOLIENTO	1	PARALISIS MENOR	1	PRESENTE EN UNA EXTREMIDAD	1
ESTUPOROSO	2	PARALISIS PARCIAL	2	PRESENTE EN DOS EXTREMIDADES	2
COMA	3	PARALISIS COMPLETA	3		
1b. NIVEL DE CONCIENCIA (PREGUNTAS EDAD Y MES)		5a. MOTOR (BRAZO ELEVADO) DERECHO		8. SENSITIVO	
RESPONDE LAS DOS CORRECTAMENTE	0	NORMAL	0	NORMAL 0	0
RESPONDE UNA CORRECTAMENTE	1	SOSTIENE	1	LEVE A MODERADA PERDIDA	1
RESPONDE LAS DOS INCORRECTAMENTE	2	ALGUN ESFUERZO ANTIGRAVEDAD	2	PERDIDA SEVERA TOTAL	3
		NO ESFUERZO ANTIGRAVEDAD	3		
		SIN MOVIMIENTO	4		
1c. NIVEL DE CONCIENCIA ORDENES (ABRA/CIERRE OJOS, AGARRE/SUELTE CON MANO NO PARÉTICA)		5b. MOTOR (BRAZO ELEVADO) IZQUIERDO		9. LENGUAJE	
OBEDECE DOS ORDENES CORRECTAMENTE	0	NORMAL	0	NORMAL	0
OBEDECE UNA CORRECTAMENTE	1	SOSTIENE	1	AFASIA LEVE A MODERADA	1
INCORRECTAS	2	ALGUN ESFUERZO ANTIGRAVEDAD	2	SEVERA AFASIA	2
		NO ESFUERZO ANTIGRAVEDAD	3	MUTISMO AFASIA GLOBAL	3
		SIN MOVIMIENTO	4		
2. MIRADA(ESPONTANEA U OJOS DE MUÑECA)		6a. MOTOR (PIERNA ELEVADA) DERECHA		10. DISARTRIA	
NORMAL	0	NORMAL	0	NORMAL	0
PARALISIS PARCIAL	1	SOSTIENE	1	LEVE A MODERADA	1
DESVIACION FORZADA O PARALISIS COMPLETA DE LA MIRADA CONJUGADA	2	ALGUN ESFUERZO ANTIGRAVEDAD	2	SEVERA	2
		NO ESFUERZO ANTIGRAVEDAD	3		
		SIN MOVIMIENTO	4		
3. CAMPO VISUAL		6b. MOTOR (PIERNA ELEVADA) IZQUIERDA		11. EXTINCCION/INATENCION	
NO PERDIDA VISUAL	0	NORMAL	0	NO ANORMALIDAD	0
HEMIANOPSIA PARCIAL	1	SOSTIENE	1	INATENCION VISUAL/TACTIL/ESPACIAL/PERSONAL	1
HEMIANOPSIA COMPLETA	2	ALGUN ESFUERZO ANTIGRAVEDAD	2	HEMI-INATENCION PROFUNDA	2
HEMIANOPSIA BILATERAL	3	NO ESFUERZO ANTIGRAVEDAD			
		SIN MOVIMIENTO	4		
TOTAL: 42					





### Anexo III. Canadian Neurological Scale

Cote, R., Battista, R.N., Wolfson, C., Boucher, J., Adam, J., Hachinski, V. The Canadian Neurological Scale: validation and reliability assessment. *Neurology* 1989;39,638-43.

#### Nivel de conciencia

- Alerta 3,0
- Somnolencia 1,5

#### Orientación

- Orientado 1,0
- Desorientado o no aplicable 0,0

#### Lenguaje

- Normal 1,0
- Déficit de expresión 0,5
- Déficit de comprensión 0,0

#### Función motora

##### ***Si no existe déficit de comprensión***

- Cara
  - No debilidad facial 0,5
  - Debilidad facial 0,0
- Miembro superior proximal
  - No debilidad 1,5
  - Debilidad leve 1,0
  - Debilidad significativa 0,5
  - Debilidad total 0,0
- Miembro superior distal
  - No debilidad 1,5
  - Debilidad leve 1,0
  - Debilidad significativa 0,5
  - Debilidad total 0,0
- Miembro inferior
  - No debilidad 1,5
  - Debilidad leve 1,0
  - Debilidad significativa 0,5
  - Debilidad total 0,0

##### ***Si existe déficit de comprensión***

- Cara
  - Simétrica 0,5
  - Asimétrica 0,0
- Miembros superiores
  - Respuesta motora igual 1,5
  - Respuesta motora desigual 0,0
- Miembros inferiores
  - Respuesta motora igual 1,5
  - Respuesta motora desigual 0,0

Nota: Si existe afectación del hemisferio derecho, valorar extremidades izquierdas y viceversa.



## **Anexo IV. Artículos científicos y comunicaciones a congresos derivados de la tesis doctoral**

La elaboración de esta Tesis Doctoral ha generado los siguientes **artículos científicos** en revistas médicas indexadas y **comunicaciones** a congresos:

### **Artículos en revistas médicas indexadas:**

1. Parrilla G, Zamorro J, Espinosa de Rueda M, Lüttich A, Morales A, López M, Moreno A. Brain edema after carotid revascularization: benign syndrome or prelude to hemorrhage? *Neuroradiol J* 2009;22:464-70.
2. Parrilla G, Zamorro J, Espinosa de Rueda M, Lüttich A, Garrote M, Morales A, Escribano B, Lucas C, Martínez García F, Hernández-Clares R, López J, Villegas I, Tortosa T, Moreno A. 134 casos consecutivos de revascularización carotídea mediante angioplastia y *stent* en un centro de referencia: ¿una técnica de riesgo? *Neurología* 2010;25:485-90.
3. Hernández-Fernández F, Parrilla G, García-Villalba B, Espinosa de Rueda M, Zamorro J, Garrote M, Moreno A. Comparison between proximal versus distal protection devices in 287 cases of carotid revascularization using angioplasty and stenting: periprocedure complications, morbidity, and mortality. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37:639-45.

### **Comunicaciones presentadas a congresos:**

1. Reunión Sociedad Española de Neurología 2009.  
Parrilla Reverter, G, Zamorro Parra J, Espinosa de Rueda Ruiz M, Lüttich Uroz A, Martínez García F, Moreno Diéguez, A. Tratamiento de estenosis carotídea mediante angioplastia y *stent* carotídeo (ASC): 125 casos consecutivos en un centro de referencia. Comunicación oral.
2. Congreso SILAN 2011.  
Espinosa De Rueda M, Moreno A, Zamorro J, Parrilla G, García-Villalba B, Hernández F. Experiencia con el sistema de protección proximal Mo.Ma en la angioplastia y *stent* carotídeo. Comunicación Oral.

3. Reunión Sociedad Española de Neurología 2011.  
Seguridad periprocedimiento del dispositivo de protección proximal MO.MA en la angioplastia carotídea compleja. Presentación de una serie de 50 casos. Comunicación oral.
4. Congreso Nacional SERAM 2012.  
Espinosa de Rueda Ruiz M, Zamarro Parra J, García-Villalba Navaridas B, Parrila Reverter G, Hernández Fernández P, Moreno Diéguez A. Angioplastia y *stent* carotídeo con sistema de protección proximal MOMA. Presentación Electrónica Educativa.
5. Congreso Nacional SERAM 2012.  
Espinosa de Rueda Ruiz M, Zamarro Parra J, García-Villalba Navaridas B, Parrila Reverter G, Hernández Fernández P, Moreno Diéguez A. Protocolo clínico-radiológico previo a la angioplastia y *stenting* carotídeo. Experiencia en nuestro centro. Presentación Electrónica Educativa.
6. Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurorradiología 2012.  
Zamarro Parra J; Hernández-Fernández F; Espinosa de Rueda Ruíz M; García-Villalba Navaridas B; Parrilla Reverter G; Moreno Diéguez A. Complicaciones periprocedimiento en 287 revascularizaciones carotídeas mediante angioplastia y *stent*. Comparación entre filtros proximal y distal. Comunicación Oral.
7. Reunión Sociedad Española de Neurología 2012.  
Hernandez-Fernandez, F; Parrilla Reverter, G; Espinosa de Rueda Ruiz, M; Zamarro Parra, J; García-Villalba Navaridas, B; Moreno Diéguez, A. Complicaciones periprocedimiento en 287 casos de angioplastia y *stent* carotídeo: resultados globales y comparación entre dispositivos de protección proximal y distal. Comunicación Oral.
8. European Congress of Radiology. Viena (Austria) 2013.  
Espinosa de Rueda Ruiz M, García-Villalba Navaridas B, Zamarro Parra J, Parrilla Reverter G, Hernández Fernández P, Moreno Diéguez A. Clinical and radiological protocol prior to carotid artery *stenting*. Experience in our center. Comunicación póster.

9. European Congress of Radiology. Viena (Austria) 2013.

Espinosa de Rueda Ruiz M, Zamarro Parra J, García-Villalba Navaridas B, Parrilla Reverter G, Hernández Fernández P, Moreno Diéguez A. Carotid artery stenting with proximal protection system (MO.MA). Comunicación póster.

10. European Stroke Conference. 22º Conferencia, Londres, Mayo 2013.

Zamarro-Parra J, Hernández-Fernández F, Espinosa de Rueda M, García-Villalba Navaridas B, Parrilla-Reverter G, Carreón-Guarnizo E, Morales-Ortiz A, Garrote M, Moreno-Diéguez A. Comparison between proximal versus distal protection devices in 287 cases of carotid revascularization using angioplasty and stenting: periprocedure complications, morbidity and mortality. Comunicación póster.

