

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

***"EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD CAROTÍDEA  
SINTOMÁTICA, SOMETIDOS A ENDARTERECTOMÍA CAROTÍDEA TEMPRANA VS  
TARDÍA EN EL HOSPITAL RAFAEL A. CALDERÓN GUARDIA C.C.S.S, ENTRE EL  
PERÍODO DEL 01/06/ 2010 AL 01/06/2012"***

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado en Medicina para optar al grado de Especialista en Neurología

CANDIDATO: DR. MIGUEL ANGEL BARBOZA ELIZONDO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2013

## **DEDICATORIA**

A Dios por las oportunidades que me ha brindado para llegar a este momento de mi formación profesional.

A la persona que me enseñó: "Dulcísimo Señor, hazme merecedor de la dignidad de mi alta vocación y sus muchas responsabilidades. No permitas nunca que la deshonre, propiciando la frialdad, la falta de piedad o la impaciencia".

A mis padres, por el ejemplo de lucha y entereza para alcanzar las metas e ideales.

A mi hermana por la comprensión y apoyo en el proceso.

A mi esposa por la compañía y paciencia

## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero y profundo agradecimiento a las siguientes personas:

Al Dr. Huberth Fernández Morales, por su guía en el proceso de producción de esta investigación, y su apoyo docente en el campo de la neurología

Al Dr. Gerardo Quirós Meza, por su esfuerzo en la colaboración y la ejecución del procedimiento quirúrgico, la destreza y el interés en el cuidado de pacientes con esta condición patológica

Al Dr. Alberto Maud del Paul L. Foster Medical School, del Texas Tech University en El Paso, por el apoyo y la orientación en el campo de la neurología vascular.

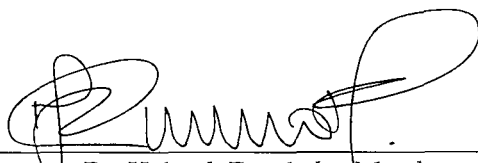
A los doctores Kenneth Carazo, Luis Guillermo Rosales y Antonio Valverde, por los consejos y la ayuda en el proceso de revisión del presente documento

A las autoridades del CLOBI y de la Dirección del Hospital Rafael A. Calderón Guardia por la colaboración para la realización de la investigación

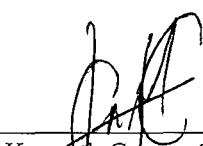
A todos los pacientes, por los que día a día trabajamos para enaltecer el espíritu de servicio y la entrega del ejercicio médico.

Al Dr. Hernán Fernández por su colaboración en el proceso de revisión del protocolo de investigación.

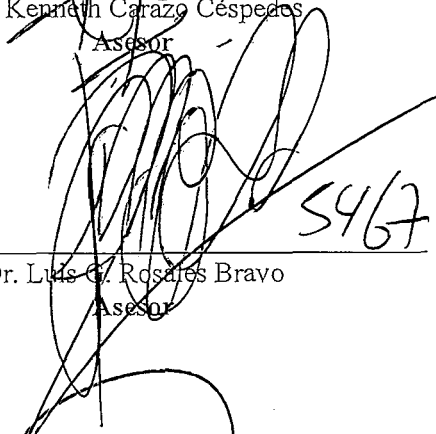
"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de Especialista en Neurología"




Dr. Huberth Fernández Morales  
Director de Posgrado en Neurología




Dr. Kenneth Carazo Céspedes  
Asesor



Dr. Luis G. Rosales Bravo  
Asesor



Dr. Antonio Valverde Espinoza  
Asesor



Dr. Miguel A. Barboza Elizondo  
Candidato

## TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
TRIBUNAL EXAMINADOR.....	iv
INDICE GENERAL.....	v
LISTA DE TABLAS.....	vii
LISTA DE GRAFICOS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
ABREVIATURAS.....	x
RESUMEN.....	xii

## INTRODUCCIÓN..... 1

### CAPITULO I: MARCO TEÓRICO..... 4

1. Anatomía del territorio carotídeo.....	5
2. Epidemiología de la enfermedad carotídea extracraneal y EVC.....	10
3. Fisiopatología molecular de la enfermedad carotídea.....	18
3.1 Ateroesclerosis.....	18
3.2 Histopatología de la placa aterosclerótica.....	23
4. Elementos hematológicos en el proceso de trombosis.....	27
5. Sintomatología de pacientes con lesiones carotídeas.....	31
5.1 Isquemia cerebral transitoria.....	31
5.2 Amaurosis Fugax.....	34
5.3 Ictus isquémico.....	35
5.3.1 Mecanismo del EVC isquémico.....	36
6. Estudios de gabinete.....	38
6.1 Doppler carotídeo convencional.....	38
6.1.1 Evaluación de estenosis carotídea.....	39
6.1.2 Hallazgos en la zona de estenosis.....	40
6.1.3 Medición del grado de estenosis carotídea.....	41
6.2 Angiografía de substracción digital.....	44
6.3 Angio-tomografía computarizada.....	45
6.4 Angio -resonancia magnética.....	47
7. Terapia médica.....	51
7.1 Antiplaquetarios.....	51
7.2 Hipolipemiantes.....	55
7.3 Antihipertensivos.....	57
7.4 Diabetes Mellitus.....	58
8. Revascularización carotídea.....	60
8.1 Endarterectomía carotídea.....	62
8.1.1 Procedimiento quirúrgico.....	63
8.1.2 Estudios randomizados en endarterectomía.....	66
8.1.3 Riesgos de la endarterectomía carotídea.....	69
8.1.4 Revascularización quirúrgica aguda.....	70

### CAPITULO II: PROTOCOLO DE ESTUDIO..... 72

1. Propósito del estudio.....	73
2. Objetivo general y objetivos específicos.....	74
3. Características de la población de estudio.....	74

4. Diseño y procedimientos.....	76
5. Evaluación del riesgo / beneficio de la investigación.....	77
6. Consideraciones estadísticas.....	79
7. Identificación de participantes, reclutamiento y consentimiento.....	79
8. Control de calidad del estudio.....	80
9. Consideraciones bioéticas.....	80
<b>CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>82</b>
1. Diseño del estudio y generación de grupos de comparación.....	83
2. Recolección de datos.....	83
3. Mecanismos para la recolección de datos.....	84
4. Análisis de datos e interpretación.....	85
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....</b>	<b>86</b>
1. Resultados poblacionales.....	87
2. Características de la condición carotídea sintomática.....	89
3. Resultados de intervención.....	92
<b>CAPÍTULO V: ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>97</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>103</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>106</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>115</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Condiciones asociadas con estenosis carotídea.....	12
<b>Tabla 2.</b> Predictores de riesgo relacionados a la escala ESCT.....	14
<b>Tabla 3.</b> Factores asociados con el riesgo de ictus en estenosis carotídea sintomática.....	17
<b>Tabla 4.</b> Mecanismos posibles de propiedades aterogénicas en LDL oxidadas.....	20
<b>Tabla 5.</b> Clasificación de placas ateroscleróticas.....	24
<b>Tabla 6.</b> Factores hemostáticos claves para la regulación del trombo y embolización.....	30
<b>Tabla 7.</b> Escala ABCD2 para estratificación de riesgo en ICT.....	32
<b>Tabla 8.</b> Criterios por duplex de la Universidad de Washington para estenosis de la arteria carótida interna.....	43
<b>Tabla 9.</b> Consenso del Panel de criterios de ultrasonido y doppler para el diagnóstico de estenosis de la arteria carótida interna.....	44
<b>Tabla 10.</b> Estudios de revascularización carotídea en enfermedad sintomática para endarterectomía y angioplastía.....	68
<b>Tabla 11.</b> Planificación del cronograma de actividades de investigación.....	76
<b>Tabla 12.</b> Datos de la población general sometida a endarterectomía carotídea por enfermedad sintomática.....	88
<b>Tabla 13.</b> Comparación de complicaciones post quirúrgicas.....	95

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b> Factores de riesgo de pacientes sometidos a endarterectomía carotídea en el período junio 2010-junio 2012. HRACG, CCSS.....	89
<b>Gráfico 2.</b> Valor de la escala ABCD2 al ingreso de pacientes con enfermedad carotídea sintomática. HRACG, CCSS.....	89
<b>Gráfico 3.</b> Ictus por topografía al ingreso en pacientes con enfermedad carotídea sintomática. HRACG, CCSS.....	90
<b>Gráfico 4.</b> Valores de escala de riesgo ECST en pacientes con enfermedad carotídea sintomática. HRACG, CCSS.....	91
<b>Gráfico 5.</b> Porcentaje de Estenosis por US al ingreso en pacientes con enfermedad carotídea sintomática. HRACG, CCSS.....	92
<b>Gráfico 6.</b> Evolución del NIHSS en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea por enfermedad sintomática. HRACG, CCSS.....	93
<b>Gráfico 7.</b> Promedio de la evolución de la escala de NIHSS en la hospitalización y el control al mes, en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea, de acuerdo a tiempo quirúrgico. HRACG, CCSS.....	94
<b>Gráfico 8.</b> Escala Rankin en la evolución hospitalaria y control al mes, en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea. HRACG, CCSS.....	95
<b>Gráfico 9.</b> Complicaciones en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea de acuerdo a tiempo quirúrgico. HRACG, CCSS.....	96



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de arco aórtico.....	6
Figura 2. Fuentes de colateralidad para oclusión de carótida interna.....	8
Figura 3. Eventos iniciales en la formación de la estría grasa.....	19
Figura 4. Progresión de la lesión.....	21
Figura 5. Ruptura de la placa y trombosis.....	22
Figura 6. Bifurcación carotídea, enfermedad aterosclerótica.....	25
Figura 7. Ruptura de placa, ulceración y trombosis.....	26
Figura 8. Vías de embolización del trombo.....	28
Figura 9. Flujo de alta resistencia proximal oclusiva severa.....	40
Figura 10. Estenosis mayor a 70% en carótida interna.....	41
Figura 11. Valoración por NASCET y ECST de estenosis.....	43
Figura 12. Angiografía por sustracción digital.....	44
Figura 13. Angio-tomografía computarizada .....	46
Figura 14. Angio-resonancia.....	48
Figura 15. Endarterectomía carotídea.....	64
Figura 16. Endarterectomía carotídea, cierre de arteriotomía.....	65
Figura 17. Tendencia de la mortalidad operatoria e ictus por endarterectomía.	70

## ABREVIATURAS

<b>ABCD2</b>	Age, Blood pressure, Clinical features, Duration (Diabetes Mellitus 2)
<b>ACAS</b>	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
<b>ACAT-1</b>	Acetil-CoA colesterol transferasa-1
<b>ACCORD</b>	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
<b>ADVANCE</b>	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
<b>AMPc</b>	Adenosin monofosfato cíclico
<b>ARBITER</b>	Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol
<b>ARIC</b>	Atherosclerosis Risk in Communities
<b>ASPECTS</b>	Alberta Stroke Project Early Computed Tomography Score
<b>CCSS</b>	Caja Costarricense del Seguro Social
<b>CD</b>	Cluster of differentiation
<b>CHARISMA</b>	Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization
<b>CHS</b>	Cardiovascular Health Study
<b>CLOBI</b>	Comite Local de Bioética
<b>COSS</b>	Carotid occlusion surgery study
<b>CREST</b>	Carotid revascularization endarterectomy vs stent trial
<b>DDCT</b>	Diabetes Control and Complications Trial
<b>ECST</b>	European Carotid Symptomatic Trial
<b>ESPS-2</b>	Second European Stroke Prevention Study
<b>EVC</b>	Evento cerebral vascular
<b>FNT<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>FT</b>	Factor tisular
<b>GpIIb-IIIa</b>	Glicoproteína IIb-IIIa
<b>HDL</b>	High density lipoprotein
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>HRACG</b>	Hospital Rafael Angel Calderón Guardia
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ICAM-1</b>	Intercellular adhesion molecule 1
<b>ICT</b>	Isquemia cerebral transitoria
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	Interferón gamma
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IRAS</b>	Insulin Resistance Atherosclerosis Study
<b>LACI</b>	Lacunar circulation infarction
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein
<b>MATCH</b>	Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients
<b>MCP-1</b>	Monocytic chemotactic protein 1
<b>METEOR</b>	Measuring Effects on Intima-Media Thickness: An Evaluation of Rosuvastatin
<b>MHC-II</b>	Complejo de histocompatibilidad mayor- II
<b>MRFIT</b>	Multiple Risk Factor Intervention Trial
<b>NASCET</b>	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
<b>NIHSS</b>	National Health Institute Stroke Scale
<b>NNT</b>	Número necesario a tratar
<b>NOMASS</b>	Northern Manhattan Stroke Study
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PACI</b>	Partial anterior circulation infarction

<b>PAI-1</b>	Inhibidor del plasminógeno-1
<b>POCI</b>	Posterior circulation infarction
<b>PROFESS</b>	Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes
<b>PROGRESS</b>	Perindopril protection against recurrent stroke study
<b>rtPA</b>	Activador recombinante del plasminógeno tisular
<b>SAPPHIRE</b>	Stent and angioplasty with protection for patients at high risk for endarterectomy
<b>SPACE</b>	Stent-Protected angioplasty vs carotid endarterectomy
<b>SPARCL</b>	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
<b>STARD</b>	Estándar para el reporte y diseño de estudios de precisión diagnóstica
<b>TAC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>TACI</b>	Total anterior circulation infarction
<b>Th-1</b>	Linfocito T helper -1
<b>Th-2</b>	Linfocito T helper-2
<b>UKPDS</b>	United Kingdom Prospective Diabetes Study
<b>VASST</b>	Veterans administration symptomatic stenosis trial
<b>VCAM-1</b>	Vascular cell adhesion molecule 1
<b>WARSS</b>	Warfarin-Aspirin recurrent stroke study

## RESUMEN

### *“EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD CAROTÍDEA SINTOMÁTICA, SOMETIDOS A ENDARTERECTOMÍA CAROTÍDEA TEMPRANA VS TARDÍA EN EL HOSPITAL RAFAEL A. CALDERÓN GUARDIA C.C.S.S, ENTRE EL PERÍODO DEL 01/06/2010 AL 01/06/2012”*

## RESUMEN

Múltiples datos de estudios randomizados apuntan que la endarterectomía vs tratamiento médico único en estenosis sintomática, reducen el riesgo de ictus en un 50-99%<sup>1</sup>, sin embargo otros apuntan que el beneficio disminuye substancialmente si hay un retraso por más de dos semanas posterior al evento<sup>2,4</sup>

**Objetivo:** Analizar la condición neurológica y las complicaciones propias del procedimiento en pacientes endarterectomizados en período agudo vs no agudo, mortalidad perioperatorio y 30 días postoperatoria.

**Metodología:** Se realizó una revisión retrospectiva observacional de expedientes médicos de todos los pacientes que fueron sometidos a endarterectomía aguda (< 14 días) y no aguda por enfermedad sintomática, en el período que va del 01/06/10 al 01/06/12, de la Unidad Neurovascular del H.R.A.C.G

**Resultados:** De 54 pacientes evaluados, 61,1% presentaron un EVC isquémico y un 39,9% una ICT. 22 pacientes (40,7%) fueron sometidos a endarterectomía aguda, con un promedio de 6,36 días (95% IC de 4,87 a 8,39) y una mortalidad para el total de pacientes de 1,85% y de 4,54% para el grupo agudo. Hubo una disminución estadísticamente significativa del NIHSS en las citas control para el grupo agudo ( $p=0,009$ ), mientras que el grupo tardío no hubo diferencia. Con respecto a las complicaciones agudas el hematoma presentó el mayor porcentaje con diferencia significativa en el grupo de agudos.

**Conclusión:** En la serie de pacientes analizados no se observa un deterioro significativo del NIHSS comparativo entre grupos y el porcentaje de mortalidad es del 3,7%, con una tasa de complicaciones aceptable.

**Palabras clave:** endarterectomía carotídea, ictus isquémico, aterosclerosis, NIHSS

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN

El modelo de atención en salud actual, evidencia la presencia de un grupo de enfermedades cuya alta prevalencia genera en la sociedad una gran cantidad de complicaciones, que adicionalmente tienen un impacto importante en las esferas laboral, económica o cultural, por el efecto que generan sobre el ser humano y el ambiente que lo rodea. De esta manera se han convertido en objeto de estudio y abordaje por parte de las autoridades de salud internacional desde hace varias décadas. Dentro de este concepto la realidad de los países que ostentan una mayor prevalencia e incidencia, de estas condiciones patológicas, consideradas verdaderas epidemias metabólicas, amerita acciones óptimas y acertadas para evaluar las medidas en términos de prevención primaria y secundaria, de acuerdo a las características de sus sistemas de salud particulares, y de la población meta. Con esta condición resulta importante la tipificación y el oportuno abordaje de la enfermedad cerebrovascular, siendo ésta uno de los elementos mencionados con un impacto realmente preocupante en todos los niveles de atención de salud en el mundo.

De acuerdo al reporte de la Organización Mundial de Salud, en su documento denominado por su nombre en inglés: "The Global Health risks; mortality and burden of disease attributable to selected major risks" (WHO, 2009), cifras proyectadas desde años atrás ya venían evidenciando el panorama de la enfermedad cerebrovascular, como una condición cuyo efecto en la salud amerita un trabajo incesante y agresivo en todos los países del mundo. De acuerdo al análisis de esta organización, se estimaba un aproximado de 9 millones de episodios de novo de ictus para el 2004, con una mortalidad relacionada de 5,7 millones para este período de tiempo (un aproximado de un 10% de todas las causas de muerte a nivel global) (WHO 2009). Estos eventos presentaron su mayor porcentaje (cerca de 85%) en países de bajo y mediano ingreso económico, siendo relativamente estable en aquellos de mayor ingreso (WHO, 2009), lo cual demuestra la necesidad de que gobiernos y agencias internacionales, establezca prioridades para investigación, proyectos en sistemas e intervenciones en salud, cuyo fin sea la prevención de la condición deletérea residual que esto puede tener a nivel social.

La evaluación de pacientes considerados de alto riesgo para el desarrollo de un evento cerebrovascular (EVC), conociendo los datos previamente presentados va

a conformar un grupo particular de intervención en el cual las medidas de acción, los esfuerzos de estratificación y las medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, corresponden una inversión real del sector salud para evitar el daño y la carga social y familiar. La enfermedad aterosclerótica en el territorio carotídeo conforma exactamente el modelo de esta condición que se plantea, como una indicación para optimizar las medidas de control y efectiva acción.

Varios estudios han demostrado la efectividad de la endarterectomía carotídea para la prevención de infartos cerebrales en pacientes sintomáticos con moderado-alto grado de estenosis (ECST, NASCET, VASST, SPACE, SAPPHIRE, CREST), los cuales se comentarán posteriormente en el presente documento. La morbimortalidad quirúrgica, en relación con las características del paciente y del cirujano es un factor importante a tener en cuenta respecto a la decisión terapéutica. Las indicaciones quirúrgicas se van extendiendo de nuevo cada vez más, incluso para pacientes de alto riesgo quirúrgico o ancianos, a veces en pacientes en condiciones especiales que ameritan la revascularización.

El propósito de esta tesis es básicamente colaborar con las medidas de acción para optimizar la atención de pacientes en riesgo de un evento vascular cerebral isquémico a raíz de una lesión vascular localizada, y evaluar las acciones que se están realizando a nivel institucional con el fin de colaborar en la protocolización de estas medidas, basado en recomendaciones científicas con adecuado soporte de evidencia.

**CAPÍTULO I**  
**MARCO TEÓRICO**



## MARCO TEÓRICO

### 1. ANATOMÍA DEL TERRITORIO CAROTÍDEO

La anatomía normal del arco aórtico y de las arterias cervicales que llevan la irrigación arterial al cerebro es sujeta de considerables variaciones anatómicas. Dentro de las variables normales existen tres principales morfologías de arco aórtico que se distinguen con base en la relación del tronco braquiocefálico con mismo (figura 1). En el arco aórtico tipo 1, el origen de los 3 vasos mayores principales, en el plano horizontal, se definen por la curvatura externa del arco. En el arco tipo 2, la arteria braquiocefálica se origina en el plano horizontal entre la curvatura interna y externa del arco, mientras que en el tipo 3 se origina por debajo del plano horizontal de la curvatura interna del arco (Brott et al, 2011).

De la misma manera que el arco aórtico, la configuración de los grandes vasos varía también; de manera frecuente la arteria braquiocefálica, la carótida común izquierda y la subclavía izquierda se originan de manera separada del arco aórtico (Moore et al, 2010; Schneider, 2004; Johnson et al, 2008). El término arco aórtico bovino se refiere a una variante humana anatómica frecuente, en la que las arterias braquiocefálica y carótida izquierda común comparten un origen común (Brott et al, 2011; Layton, 2006).

La arteria carótida común distalmente se bifurca en carótida interna y externa a nivel del cartílago tiroides (nivel C4), pero pueden ocurrir bifurcaciones anómalas las cuales se presentan 5 cm arriba o abajo de este punto. El bulbo carotídeo es una porción dilatada en el origen de la carótida interna; usualmente se extiende superiormente a una distancia de aproximadamente 2 cm, en donde el diámetro de la carótida interna se torna más uniforme. La longitud y tortuosidad de la arteria carótida interna son fuentes adicionales de variación, en términos de ondulación, giros y curvaturas en cerca de 35% de los casos, esto predominantemente en adultos mayores (Brott et al, 2011).

La carótida común se divide en un territorio externo y otro interno, con diversidad de ramas del primer territorio a nivel de cuello y cara. Por las características de esta revisión, se obviará el territorio de la carótida externa, en el entendido de dar mayor abordaje a la sintomatología y el abordaje terapéutico del territorio de la carótida interna. La bifurcación clásicamente asumida al nivel de C3-

C4, está presente únicamente en 55% de los casos; el resto de las personas pueden tener bifurcaciones tan altas como C2-C3 o tan bajas como C5-C6. En un 85% de los casos la bifurcación de ambas carótidas ocurre a la misma altura (Mohr et al, 2011).

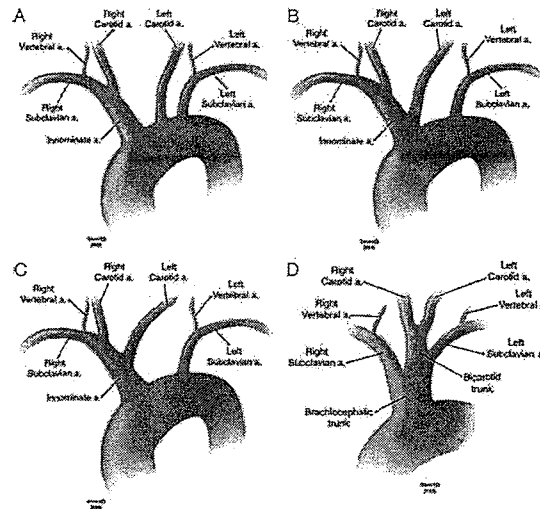


Figura 1. Tipos de arco aórtico

Tipo A: El más común en humanos con orígenes separados para la arteria innominada, carótida izquierda y subclavia izquierda. Tipo B: presenta un origen común de la innominada y carótida izquierda (arco bovino). Tipo C: en esta variante la carótida izquierda se origina de manera separada de la arteria innominada. Tipo D: este patrón típico del ganado tiene un único tronco braquiocefálico que se origina del arco aórtico que se subdivide en ambas subclavias y un tronco bicarotídeo. (Tomado de Brott et al, 2011).

El ingreso de la carótida interna a la base del cráneo lo realiza a través del canal carotídeo, ascendiendo anterior al bulbo yugular y posterior a la trompa de Eustaquio (Johnson et al, 2008; Johnson, 1998). El segmento petroso de la misma cursa anteromedial a la cavidad timpánica, de donde surge la arteria carotidotimpánica, la arteria vidiana y ramas periósticas pequeñas (Moore et al, 2010; Tubbs, 2007). La arteria carótida interna prosigue ascendiendo sobre el foramen lacerado para perforar la dura y entrar al aspecto posterior del seno cavernoso.

Existe una clasificación radiológica-quirúrgica útil para designar las subdivisiones de la arteria carótida interna, denominadas en segmentos C1-C4. El segmento cervical (C1) inicia en el origen de la carótida interna a partir de la carótida común y se extiende de manera cefálica al orificio externo del canal carotídeo. El segmento petroso (C2) atraviesa el canal carotídeo e ingresa al seno cavernoso (perforando la dura), en donde el segmento cavernoso (C3) inicia. Este último

segmento finaliza cuando la carótida interna perfora el techo dural del seno cavernoso.

El segmento supraclinoideo (C4) inicia cuando la carótida sale del anillo dural, e ingresa al espacio subaracnoideo hasta progresar a la bifurcación carotídea en las ramas cerebral anterior y media (Johnson et al 2008; Tubbs, 2007). El segmento supraclinoideo pasa medialmente a la clinoides anterior y por debajo del nervio óptico. Juntos el segmento C3 y C4 dan la característica forma de "S" vista en la proyección angiográfica lateral y oblicua de la base del cráneo. El segmento C1 no provee ramas, el segmento C2 provee la arteria carotidotimpánica que irriga al oído medio e interno, la arteria vidiana (del canal pterigoideo) que cursa a través del foramen lacerado y la arteria del foramen rotundum (Johnson et al 2008; Lasjaunias et al, 2006). El segmento C3 da origen a tres troncos: el tronco posterior (meningohipofisiario) se ramifica en la arteria tentorial (de Bernasconi y Casinari) irrigando al tentorio; la arteria hipofisiaria inferior que irriga la cápsula hipofisiaria posterior, y la arteria meníngea dorsal que irriga el nervio abducens y el clivus (Lasjaunias et al, 2006).

El tronco lateral, o arteria inferior del seno cavernoso, suple la pared inferolateral del seno cavernoso y la región del foramen oval y espinoso. El tronco medial, o arteria capsular de McConnel irriga la región anterior e inferior de la cápsula hipofisiaria y está presente en sólo el 28% de la población (Johnson et al 2008, Lasjaunias et al 2006). El segmento C4 se da con la progresión caudal y lateral, dando origen a las ramas hipofisiaria superior, comunicante posterior, coroidea anterior y oftálmica. La arteria oftálmica se origina de la pared anterior de la carótida interna como su primer rama intradural; en 8% de los casos, se origina dentro del seno cavernoso (Bell et al, 2008).

Es importante resaltar que existen vías colaterales de circulación, provenientes de la arteria carótida externa, (vía la rama maxilar interna y arteria superficial temporal proyectada a las ramas de la arteria oftálmica), de la carótida externa a la arteria vertebral (vía la rama occipital), del sistema vertebrobasilar a la carótida interna (vía arteria comunicante posterior), y entre la carótida interna izquierda y derecha (vía la circulación inter-hemisférica a través de la arteria comunicante anterior). La configuración del círculo de Willis es altamente variable, con un círculo completo en cerca de un 50% de los individuos (Brott et al, 2011)

*Vías de flujo colateral*

Al analizar la enfermedad carotídea es importante resaltar las vías anatómicas que suplen flujo sanguíneo colateral para mantener flujo distal a la zona de una lesión estenótica. En este contexto seis vías de flujo colateral comunes suelen ser prevalentes, individualmente o en combinación (ver figura 2)



**Figura 2. Fuentes de colateralidad para oclusión de carótida interna (morado sitio de oclusión; flujo puntiforme = flujo distal fallido)**

Se observa un patrón de flujo a partir de la carótida externa a la arteria oftálmica (1) y colaterales intracraneales vía la arteria basilar (2) a través de la arteria comunicante posterior (3), los vasos de circulación límite unidos a las ramas distales de las arterias cerebrales anterior y media (4) y cerebral posterior a cerebral anterior (5) y media (6). (Tomado de Mohr et al, 2011)

#### Vías extracraneales:

1. *Carótida externa-oftálmica*: es la más comúnmente reconocible vía de anastomosis vía la carótida externa hacia la órbita. El flujo anterógrado viaja desde la carótida externa vía la rama facial a la órbita y provee una conexión a través del piso y techo de la órbita a la rama oftálmica de la carótida interna intracraneal. Cuando el flujo sanguíneo está disponible con suficiente fuerza, la dirección de la arteria oftálmica puede ser inverso, lo cual provee una vía hacia el sifón carotídeo, y de allí de manera anterógrada al círculo de Willis ipsilateral. En esta vía participan principalmente la rama maxilar de la carótida externa y la arteria oftálmica. Otras anastomosis de menor calibre en esta zona ocurren sobre el techo de la órbita entre las ramas facial y frontal de la carótida externa, y las ramas supratrocLEAR y supraorbitaria de la arteria oftálmica.

**Vías intracraneales:**

1. *Círculo de Willis*: La fuente más importante de colateralidad para un hemisferio cerebral proviene de la carótida interna contralateral a través del círculo de Willis. En este caso el flujo pasa de la otra carótida interna hacia la comunicante anterior, desde donde tiene varias vías potenciales al hemisferio afectado. La vía más útil es el flujo directo hacia la arteria cerebral media del lado afectado, y de allí se proyecta hacia las ramas corticales de la cerebral anterior, incluso llegando a las zonas limítrofes. Por otro lado el flujo de la arteria cerebral posterior vía arteria basilar, puede proyectarse a las cerebrales medias vía arterias comunicantes posteriores, o vía flujo anterógrado en sus ramas corticales, uniéndose a las ramas de la cerebral media en las anastomosis respectivas, y de ahí con proyección retrógrada alimentando la cerebral media. Es importante recordar que el círculo de Willis no se encuentra completo en el 100% de la población, por lo que la capacidad de colaterales y anastomosis del mismo varían de persona a persona. Una situación particular en este sentido corresponde a la disminución de colaterales en el territorio afectado, tal y como ocurre cuando la cerebral anterior no está ligada al lado contralateral por la ausencia de la arteria comunicante anterior y la existencia de arterias cerebrales posteriores variante fetal suplida por la por la carótida interna (que representa la persistencia de la unión embriológica temprana entre estos dos vasos), en estas circunstancias no hay arterias comunicantes posteriores
2. *Colaterales de zona fronteriza*: el flujo retrógrado de varias arterias cerebrales está mediado por arterias colaterales en las zonas limítrofes o fronterizas. Esta condición permite suplir zonas de corteza con flujo limitado. La calidad de esta red de alimentación arterial va a depender enteramente de la condición de las colaterales en el polígono de Willis (principalmente de las arterias comunicantes anteriores y posteriores).
3. *Otras vías de flujo colateral*: pueden desarrollarse en circunstancias especiales, como puede ocurrir cuando una arteria extracraneal podría comunicarse con un vaso intracraneal a través de un sitio de craniotomía, o en situaciones muy poco frecuentes comunicaciones en circulación profunda (por ejemplo lenticuloestriada) con uniones profundas en sustancia blanca profunda a las zonas limítrofes en la convexidad cerebral.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CAROTÍDEA EXTRACRANEAL Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.

Al considerar de manera separada de otras condiciones cardiovasculares, el EVC isquémico corresponde a la tercer causa de muerte en países industrializados, después de las cardiopatías y el cáncer (Brott et al, 2011; O'Donell, 2007; MMWR, 2001), así como una de las principales causas de incapacidad a largo plazo de origen no traumático. Nuestro país no tiene estadísticas propias al respecto de esta asociación, sin embargo extrapolando datos relacionados con las principales morbilidades asociadas a la génesis de los eventos vasculares cerebrales isquémicos, se puede hacer cierta correlación con los datos aportados a nivel internacional.

Estudios poblacionales en EVC no pueden ser generalizados debido a las variaciones geográficas y genéticas poblacionales. Del Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study, se obtiene una incidencia anual de aproximadamente 700000 eventos isquémicos, de los cuales aproximadamente 500000 son nuevos y 200000 son recurrentes (Broderick et al, 1998). Para el 2003 el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades en Estados Unidos, reportó una mayor prevalencia en el "cinturón de ictus" de 10 estados del sureste estadounidense, de igual manera se reporta ya una mayor incidencia de muertes por ictus en personas menores de 65 años, predominantemente en grupos raciales/étnicos minoritarios comparados con la población blanca (Casper et al, 2010). En el reporte del estudio NOMASS (Northern Manhattan Stroke Study), la incidencia ajustada por edad del primer evento isquémico por 100000 habitantes, fue de 191 entre población negra (95% IC 160-221), 149 entre hispanos (95% IC 132-165) y 88 entre blancos (95% IC 75-101); mientras que el promedio anual ajustado por edad general (tanto de primeros episodios como de recurrentes) por 100000 habitantes, en personas  $\geq 20$  años fue de 223 para población negra, 196 para hispanos y 93 para blancos, lo cual representa un riesgo relativo de 2.4 para negros y de 2 para población hispana, comparado con población blanca. En este estudio se estableció una tasa relativa de ictus relacionado con aterosclerosis extracraneal de 3.18 en negros (95% IC 1.42-7.13) y de 1.71 (95% IC 0.8-3.63) comparados con población blanca (White et al, 2005).

La condición sobre la cual se analiza la relación de la enfermedad aterosclerótica carotídea y el riesgo de ictus isquémico, es de una importancia relevante, al ser este territorio de fácil acceso con métodos de estudio no invasivos, sin embargo la causalidad en términos etiológicos no siempre es tan directa. En el

estudio de la población de Framingham, la prevalencia de más de un 50% de estenosis fue de un 7% en mujeres y 9% en hombres con edad entre los 66 a 93 años, mientras que en Cardiovascular Health Study con sujetos mayores a los 65 años de edad, un 7% de los hombres y 5% de las mujeres, presentaban estenosis carotídea moderada (50-74%), mientras que estenosis severa (75-100%) se detectó en un 2,3% de los hombres y un 1,1% de las mujeres (Fine-Edelstein et al, 1994; O'Leary et al 1992).

Aún con estos datos resulta difícil establecer la causalidad directa en la estenosis carotídea o la oclusión completa como causa de ictus a partir de estudios poblacionales. Datos provenientes del estudio NOMASS, establecieron la relación entre el ictus atribuible a enfermedad carotídea extracraneal, como aquel evento que evidenciara un infarto en los estudios de imágenes asociado a un grado de estenosis superior al 60% u oclusión completa, documentado por medios angiográficos no invasivos (White et al, 2005). Aproximadamente un 7% de los infartos de esta población fueron asociados a estenosis superior al 60%, aunque existen otros reportes, tal y como el publicado por la Clínica Mayo tiempo atrás, en donde asignaba un porcentaje de causalidad de hasta un 18% (período comprendido entre 1985 a 1989), con algunos elementos que cuestionaban la selección y asignación de la sintomatología al territorio afectado. En este contexto es importante anotar que el grado máximo de estenosis y de grosor máximo de la pared aumenta con la edad y era consistentemente y significativamente mayor en hombres que en mujeres de la misma edad (O'Leary et al, 1992).

## 2.1 Factores de riesgo

El establecimiento de los cambios hemodinámicos y del grosor de la pared carotídea, median la asociación con algunos factores de riesgo que se consideran de mayor prevalencia para la génesis de la misma afectación local carotídea, como para el establecimiento de un EVC. Muchos factores de riesgo han sido asociados con la enfermedad carotídea aterosclerótica, y en particular con lesiones estenosantes (ver tabla 1).

En estudios poblacionales, la edad y el sexo masculino son los factores de riesgo más fuertes y consistentes para la enfermedad carotídea (Prati, 1992; Kiechl, 1993; Côté et al, 2005;), con el riesgo de mayor grado de estenosis de hasta el doble en hombres, comparado con mujeres; esta relación impresiona disminuir conforme

avanza la edad (Prati, 1992). Entre los factores de riesgo modificables, la hipertensión sistólica particularmente se ha asociado fuertemente con la severidad del grado de aterosclerosis carotídea en muchos estudios poblacionales europeos, norteamericanos y asiáticos (Côté et al, 2005). En este contexto, Su et al. establecen una relación de un odds ratio de 4,8 para el desarrollo de estenosis carotídea mayor al 50%, al comparar una población taiwanesa de 263 pacientes hipertensos vs 270 normotensos, provenientes de la comunidad Chin-Shan (Su et al, 2001).

**Tabla 1.** Condiciones asociadas con estenosis carotídea.

<b>Factores de riesgo</b>
Edad
Sexo masculino
Hipertensión
Tabaquismo
Diabetes Mellitus
Hipercolesterolemia
Patrones de estilo de vida (inactividad física, dieta, estrés)
Condiciones genéticas
<b>Marcadores biológicos</b>
Niveles de Homocisteína
Fibrinógeno
Fragmentos de protrombina
Proteína C reactiva
Moléculas de adhesión

(Adaptado de Côté et al, 2005)

El tabaquismo se ha considerado otro factor de riesgo fuerte, tanto para la enfermedad cardiovascular, como para una alta asociación con estenosis carotídea (Kiechl, 1993; Côté et al, 2005). En el reporte del Cardiovascular Health Study, el cual comprendía una muestra de 5116 sujetos mayores de 64 años, se reportó una prevalencia de estenosis carotídea clínicamente significativa ( $\geq 50\%$ ) del 4,4% en no fumadores, 7,3% en previamente fumadores y del 9,5% en fumadores activos ( $p < 0.0001$ ), y la diferencia del grosor de la pared de la arteria carótida interna, entre los pacientes fumadores activos y los no fumadores, fue mayor que la diferencia asociada entre los no fumadores y los previamente fumadores (Tell et al, 1994). Otros estudios han establecido que la duración del fumado es el factor predictor independiente más fuerte, de la estenosis carotídea severa, al compararlo con otros factores como edad, sexo masculino o hipertensión. Relacionado con la Diabetes Mellitus, particularmente el tipo 2, se ha establecido una relación de aumento del



riesgo de aterosclerosis y sus complicaciones, por ende también el de enfermedad carotídea.

Más que la asociación monofactorial, es importante la evaluación en suma de elementos que la población general usualmente presenta. A este respecto en la población del estudio Framingham, ya se había reportado un aumento en el riesgo de enfermedad carotídea estenótica moderada ( $\geq 25\%$ ) de acuerdo con la presencia de algunos factores de riesgo como hipertensión, fumado y niveles elevados de colesterol sanguíneo (Fine-Edelstein et al, 1994). En esta condición se dice que la asociación entre los factores y el grado de estenosis carotídea, eran más consistentes con el análisis de tiempo integrado (por un período de casi 34 años), que con la sola medición individualizada. Esta asociación fue más evidente para el colesterol sanguíneo y la hipertensión arterial: al analizar la relación con la hipertensión se observaba un odds ratio para la estenosis carotídea de 2.11 (95% IC, 1.51-2.97) con cada 20mmHg de aumento de la presión arterial sistólica, comparado a una relación no significativa y un odds ratio de 1.12 con la medición individual; de igual manera el odds ratio con cada aumento de 0,26 mmol en colesterol total fue de 1.10, significativo para el análisis de tiempo integrado pero no para el análisis del valor actual de colesterol (Fine-Edelstein et al, 1994).

Los estilos de vida no saludables se han relacionado ampliamente con enfermedad cardiovascular y riesgo de muerte prematura. Esta asociación desde los estudios de la población de Framingham, hasta la búsqueda de la asociación directa ha establecido un aumento en el riesgo de enfermedad carotídea severa asintomática en individuos con estilos de vida no saludables, que incluían inactividad física y patrones dietéticos no óptimos. Si a esta condición se le adiciona el tabaquismo, es interesante el hecho de que cualquier efecto benéfico en los estilos de vida saludables, era sobrepasado por la condición de fumador, para los pacientes activos o ex-fumadores (Luedemann et al, 2002).

Un factor de riesgo de reciente adición a la concepción clásica de la enfermedad carotídea, es la condición genética, predominantemente en la expresión de aterosclerosis subclínica, al valorar el grosor de la íntima media carotídea o la presencia de placas, tal y como en el caso del San Antonio Family Heart Study estableció una influencia genética sustancial en la formación de placas focales carotídeas (Hunt et al, 2002). Estos elementos generan la teoría de que un factor

genético puede acelerar la formación de la placa, e incluso aumentar su severidad en la asociación de factores de riesgo sumatorios.

Un interés particular ha surgido en el hecho de establecer algunos marcadores biológicos que puedan resultar de utilidad en el diagnóstico y evaluación pronóstica de inflamación local en el sitio de la placa así como de trombosis, tales como homocisteína, fibrinógeno, fragmentos de protrombina, proteína C reactiva y moléculas de adhesión. Nuevamente el estudio Framingham reportó un odds ratio para la estenosis carotídea mayor o igual al 25% de 2.0 para individuos con los mayores niveles de homocisteína plasmática. Valores similares de odds ratio para la presencia de placas carotídeas moderadas a severas con valores elevados de proteína C y moléculas de adhesión como las ICAM-1 y VCAM-1 han sido estudiados (Nuotio et al, 2003). También los fragmentos de protrombina 1.2 se han asociado como marcador de regulación a la alta de trombina y la presencia de estenosis carotídea superior al 50%, incluso en pacientes asintomáticos (Côté et al, 2005).

Adicionalmente la presencia de enfermedad carotídea aterosclerótica tiene una alta correlación con enfermedad arterial coronaria, así como enfermedad arterial periférica, llegando a valores de correlación entre el 14 a 33% en diversos grupos de riesgo (Cina et al, 2002). Esta correlación incluso en el contexto del concepto de enfermedad polivascular ha venido tomando un rol fundamental, incluso en el establecimiento de escalas pronósticas (Carolei et al, 2008). Una escala de estratificación de riesgo derivada del estudio ECST establece una predicción de ictus mayor en el territorio correspondiente a enfermedad carotídea ipsilateral, así como ictus intraoperatorio y muerte, en pacientes con estenosis sintomática de un 70 a 99% (Rothwell et al, 1999), tal y como se puede observar en la tabla 2.

**Tabla 2.** Predictores de riesgo relacionados a la escala ESCT

Factor de riesgo	Puntos
Evento cerebral vs ocular	1
Irregularidad en la superficie de la placa	1
Cualquier evento en los últimos 2 meses	2
Estenosis carotídea	
70-79%	0
80-89%	1
90-99%	2
Enfermedad arterial periférica	1
Presión arterial sistólica > 180 mm Hg	1

Pacientes con un puntaje  $\geq 4$  tienen un alto riesgo de ictus en territorio carotídeo ipsilateral, ictus quirúrgico o muerte en pacientes sintomáticos, (Adaptado de Rothwell et al, 1999).

## 2.2 Epidemiología de la estenosis carotídea sintomática y asintomática

La evaluación de la condición clínica asociada a la estenosis del territorio carotídeo es de vital importancia, a la hora de analizar el riesgo establecido para la generación de un evento isquémico formal, así como definir la terapia para ese territorio según los elementos de medicina basada en la evidencia. Estudios poblacionales establecen prevalencias de placas carotídeas desde un 13 hasta un 30%, llegando hasta un 80% en población adulta mayor (Prati et al, 2002; O'Leary et al, 1992; Fabris et al, 1994). Esta condición tiende a disminuir en términos porcentuales al referirnos a estenosis más significativas (>50%), ya previamente mencionadas en estudios como los de la población de Framingham o el Cardiovascular Health Study.

El establecimiento del diagnóstico temprano radica en el hecho de poder establecer el riesgo que infiere la presencia de una placa que aún no ha producido síntomas, para evaluar la necesidad de establecer intervenciones terapéuticas. Según estudios poblacionales sólo la presencia de una estenosis carotídea aumenta 3 veces el riesgo de ictus (Longstreth W et al, 1998); sin embargo el riesgo absoluto se mantiene relativamente bajo con un rango entre <1 y 1,5% anualmente (Longstreth W et al, 1998; Ogren et al, 1995). A pesar de esta condición, resulta claro que el grado de estenosis, en adición al tipo de población estudiada, puede tener una mayor influencia en el riesgo de ictus isquémico con un aumento anual que puede llegar a valores de un 4,2 a 8,8%, en pacientes con grados de estenosis  $\geq 80\%$  (Bock et al, 1993; Côté et al, 2005). Comparativamente los datos provenientes del North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), sugieren que más del 45% de ictus que ocurren en pacientes con estenosis asintomáticas importantes (60-90%), son atribuidas a eventos lacunares o cardioembólicos (Inzitari et al, 2000), otros apuntan un bajo riesgo de ictus distal a una oclusión casi completa asintomática, probablemente por flujo compensatorio colateral.

Un escenario particular en donde el riesgo inherente resulta fundamental, por el riesgo que confiere el flujo vascular limitado y el daño de una disminución mayor del mismo, lo da aquellos pacientes que van a ser sometidos a cirugías electivas, y en particular a colocación de puentes coronarios. A pesar de que se considera que el riesgo de EVC transquirúrgico es bajo (2%), es mayor en individuos con estenosis

severas u oclusiones carotídeas, con valores que pueden llegar hasta el 8% de riesgo (Hogue et al, 1999).

Al aplicar estas consideraciones epidemiológicas a la enfermedad carotídea sintomática, el panorama se vuelve un poco más crítico, principalmente por el hecho de lograr determinar la intervención adecuada, en el momento idóneo. La asociación directa de esta condición y el subtipo de ictus, resulta incluso polémica en algunos centros de manejo especializado. En un estudio de Petty et al se identificó una muestra de 454 sujetos de la población de Rochester quienes presentaron un ictus en un período de 5 años. Se documentó una estenosis carotídea >50% con una incidencia de 27/100000 habitantes, con una incidencia 3-4 veces más en hombres que en mujeres (Petty et al, 1999).

En el reporte del Oxford Community Stroke Project, cerca de un 40% de los pacientes que presentaban un evento parcial o total de la circulación anterior, presentaban una estenosis carotídea >50% o una oclusión completa (Bamford et al, 1991). Datos posteriores publicados del Carotid Endarterectomy Trialists's Collaboration, con una muestra de 6092 pacientes, un 25% de los mismos que ingresaron con una isquemia cerebral transitoria o un EVC isquémico asociaban una estenosis carotídea entre un 50-69%, mientras que un 21% presentaban una estenosis >70% (Rothwell et al, 2003). En el estudio del Northern Manhattan Stroke Study cerca de un 10% de los pacientes con ictus, fueron atribuidos a enfermedad carotídea extracraneal (White et al, 1995), datos que concuerdan con lo reportado por el Banco de datos de pacientes con ictus del Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos e Ictus (Timsit et al, 1992) en donde 9% de los pacientes presentaron un EVC en el entendido de una estenosis carotídea severa (>80%). No sólo la presencia de la estenosis por sí misma confiere un riesgo, si no algunos elementos propios del cuadro clínico al ingreso confieren un riesgo de EVC formal en el contexto de la enfermedad carotídea (ver tabla 3).

Estos elementos de análisis epidemiológico establecen la importancia por la cual el abordaje temprano de una lesión carotídea, al igual que las condiciones asociadas del paciente, son pilares de la intervención temprana y preventiva de la enfermedad cerebrovascular isquémica, con lo que las políticas y los modelos de intervención estatal e institucional deben unir esfuerzos en las campañas de prevención y la adecuada captación y estratificación de estos pacientes en los diferentes escenarios clínicos que se presentan. El análisis costo-económico de las

consecuencias generadas por la inatención de esta patología podría ser un objeto de estudio para la justificación de políticas e inversión en campañas de atención temprana.

**Tabla 3.** Factores asociados con el riesgo de ictus en estenosis carotídea sintomática.

Factores asociados con alto riesgo de ictus	Factores asociados con bajo riesgo de ictus
Isquemias cerebrales transitorias hemisféricas	Isquemia retiniana transitoria
Leucoaraiosis en estudios de imagen	Oclusión parcial de la arteria sintomática
Estenosis intracraneal	Presencia de circulación colateral en la angiografía
Oclusión carotídea contralateral	
Ulceración de placa estenótica	

(Adaptado de Côté et al, 2005)

### 3. FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD CAROTÍDEA

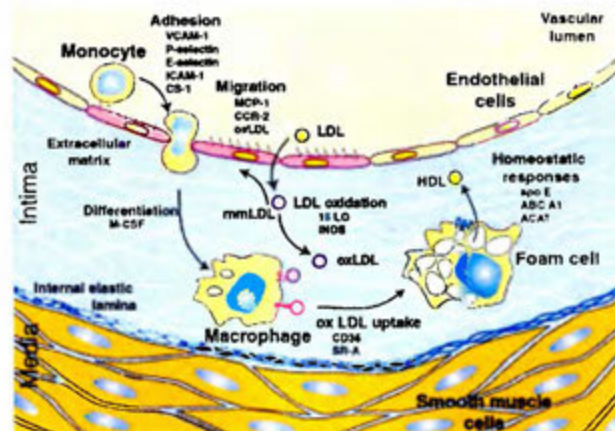
El principal componente de la enfermedad arterial carotídea en términos de prevalencia corresponde a la aterosclerosis como entidad histopatológica. Otras condiciones como el caso de disección carotídea, cambios por radiación, aneurismas o re-estenosis carotídea post endarterectomía son mucho menos prevalentes. El elemento final que interesa en el contexto de una placa aterosclerótica focal, es el impacto que va a tener sobre el flujo vascular distal y el mecanismo de daño que va a producir. Esto resulta fundamental a la hora de establecer por que una placa asintomática se torna sintomática, y evaluar los cambios histopatológicos que llevan a que esta zona genere los cambios mencionados. Las fases de esta condición y sus respectivos cambios serán parte de análisis para entender las medidas terapéuticas posteriores a adoptar.

#### 3.1 Aterosclerosis

Se define como un proceso crónico inflamatorio que ocurre dentro de la pared arterial y es una de las causas principales de la génesis de la enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular y arterial periférica. Es básicamente una entidad con acumulación progresiva de lípidos y elementos fibrosos en grandes arterias, en donde interactúan lipoproteínas modificadas, macrófagos derivados de monocitos, células T y células del endotelio (Glass et al, 2001).

El proceso inicial de la lesión aterosclerótica inicia como una estría grasa dentro del endotelio de arterias de gran calibre, en donde el reclutamiento de los macrófagos y la recaptura de partículas de LDL son los eventos celulares iniciales que contribuyen a su formación. En este sentido modificaciones oxidativas lipídicas y de la apolipoproteína B son los pasos iniciales de la formación de la estría grasa (Steinberg et al, 1999).

Esta modificación oxidativa puede ir de mínimos cambios de la molécula, hasta una oxidación extensa con residuos de lisina que se modifican covalentemente de acuerdo a la ruptura de productos del mismo lípido oxidado (Steinberg et al, 1999), los cuales se pueden unir a receptores en los macrófagos o las células de músculo liso endotelial. El hecho de estar retenida en la pared del vaso, hace más predisponente a la partícula de LDL a modificaciones enzimáticas y no enzimáticas; estas condiciones que las facultan como pro-aterogénicas se engloban en la tabla 4.



**Figura 3. Eventos iniciales en la formación de la estría grasa**

Existe una modificación oxidativa de la LDL en el espacio subendotelial que va de una leve modificación (mmLDL) hasta una extensa oxidación (oxLDL). Los monocitos atacan las células endoteliales que han expresado moléculas de adhesión por las mmLDL y citoquinas inflamatorias. Los monocitos adheridos migran y se convierten en macrófagos. La recaptura de las oxLDL mediado por receptores de recaptura lleva a la formación de células espumosas, en donde este LDL se esterifica y almacena en vesículas, más solubles o se exporta a receptores de HDL vía transportadores de colesterol como ABC-A1- (Tomado de Glass et al, 2001)

Una numerosa cantidad de sistemas potenciales generadores de oxidación se han investigado, tales como mieloperoxidasa, óxido nítrico-sintasa y 15-lipooxigenasa (Steinberg et al, 1999). Por otro lado la disrupción del gen codificador de la gp91-phox requerida para la actividad fagocítica de la NADPH-oxidasa, no genera cambios significativos en la reducción de aterosclerosis (Kirk et al, 2000).

El siguiente paso de activación celular implica el reclutamiento de los monocitos a la pared arterial, y su subsecuente diferenciación a macrófagos, con el fin de ejercer una actividad de remoción de partículas de LDL oxidadas, así como partículas proinflamatorias o células apoptóticas.

El reclutamiento de monocitos a los sitios lesionados en las grandes arterias, es regulado por las moléculas de adhesión que se expresan en la superficie endotelial, como respuesta al estímulo inflamatorio (Glass et al, 2001). Una de las primeras partículas implicadas corresponde a la VCAM-1, posteriormente asociado a expresión de selectina E y P (Dong et al, 1998; Glass et al, 2001), así como a otras moléculas de adhesión que contribuyen al reclutamiento y adhesión de monocitos y linfocitos T a la lesión aterosclerótica. La llegada de los monocitos se encuentra en parte determinada por la expresión de la proteína quimiotáctica monocítica I (MCP-

1), la cual se expresa a partir de las células endoteliales; esta condición junto con la hipercolesterolemia, estimulan en el monocito la expresión de del receptor CCR2, el cual es específico para la MCP-1 (Han et al, 1999; Glass et al, 2001).

**Tabla 4.** Mecanismos posibles de propiedades aterogénicas en LDL oxidadas

Componente LDL oxidada	Efecto	Mecanismo
-Lisofosfatidil colina, Fosfolípidos oxidados	-Aumenta adhesión monocítica  -Aumenta quimiotaxis de Monocitos y Células T  -Aumento de expresión de receptor A depurador -Inducción de genes proinflamatorios	-Aumenta expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales - Efectos directos e indirectos con producción de MCP-1 -Activación de factores de transcripción de AP-1 y ets  -Activación de NFκB, AP-1 y cAMP
-Ac. 9-hidroxielcosatetranoico -Apo-B modificada y fosfolípidos oxidados	-Aumenta expresión de CD 36 -Aumento formación de células espumosas	-Activación de PPARγ -Favorece recaptura de LDL oxidadas por receptor depurador
-Lípidos oxidados y residuos apo B -Lisofosfatidil colina, colesterol y oxisteroides	-Induce respuesta humoral y celular -Aumenta apoptosis y necrosis	-Formación de neoepítipo  -Activación de apoptosis, formación de cristales de colesterol, pérdida de integridad de membrana
-Lípidos oxidados	-Estimula actividad procoagulante	-Inducción de factor tisular, aumenta agregación plaquetas

(Adaptado de Glass et al, 2001)

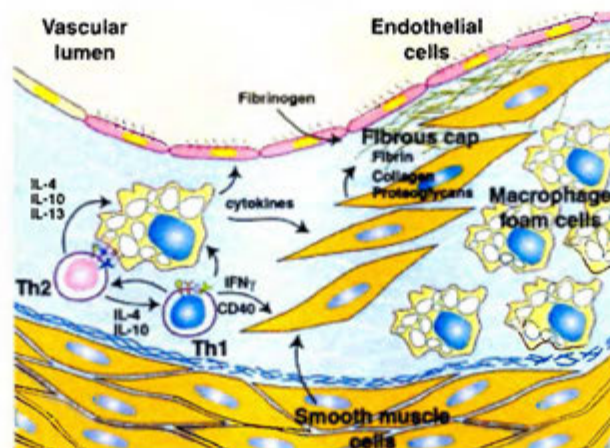
El siguiente paso descrito corresponde a la formación de células espumosas; macrófagos que contienen cantidades masivas de ésteres de colesterol tanto en lesiones ateroscleróticas tempranas como tardías. Tal y como se mencionó previamente la acumulación de estas partículas se da mediante los receptores de recaptura, que detectan las LDL-modificadas. En este mecanismo particular, los receptores tipo A (SR-A) y el CD36 han tenido una rol importante en esta interacción de recaptura (Glass et al, 2001). El LDL oxidado está conformado con colesterol libre, así como ésteres de colesterol que son hidrolizados en lisosomas. Este colesterol libre puede ser esterificado por la acetil-CoA colesterol transferasa-I (ACAT-1) y almacenado en las gotas lipídicas que conforman las células espumosas. Estas gotas pueden ser hidrolizadas por la lipasa hormono-sensible, para generar nuevamente colesterol libre y transportarlo fuera de la célula (Glass et al, 2001).

Los mecanismos para mantener el eflujo de colesterol son críticos para el mantenimiento de la homeostasis dentro del macrófago, el cual tiene dos



mecanismos potenciales para disponer del exceso de colesterol: modificación enzimática a formas más solubles (como el caso de la enzima colesterol-27-hidroxilasa) y el eflujo mencionado (en donde el receptor final son las partículas de HDL).

La transición de una estría grasa simple a una lesión más compleja se caracteriza por la migración de células de músculo liso desde la capa media, a través de la lámina elástica interna y hasta la íntima o espacio subendotelial (ver figura 3). Las células de músculo liso de la íntima puede proliferar y capturar lipoproteínas modificadas, contribuyendo a la formación de células espumosas, así como sintetizando proteínas de la matriz extracelular que conllevan al desarrollo de una capa fibrosa (Steinberg et al, 1999; Paulsson et al, 2000). Esta interacción mediada por la llegada de los monocitos, las secreción de citoquinas y la llegada de células Th1 y Th2 activan un proceso inflamatorio local; por otro lado macrófagos, células endoteliales y células de músculo liso impresionan ser activadas basadas en la expresión de moléculas de MHC clase II y numerosos productos inflamatorios tales como el FNT $\alpha$ , IL-6 y MCP-1 (Glass et al, 2001).



**Figura 4. Progresión de la lesión**

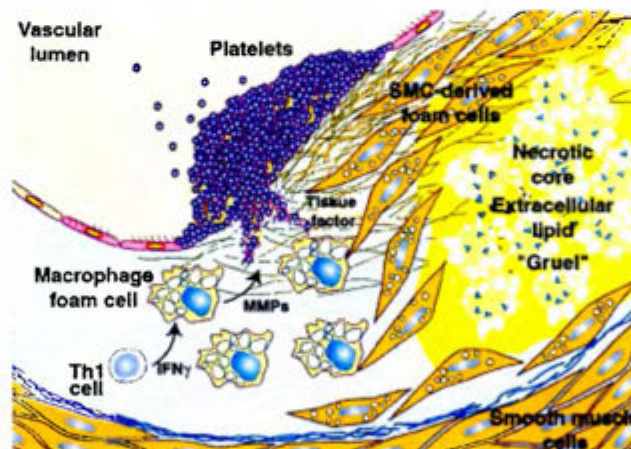
La interacción entre las células espumosas, células Th1 y Th2 establecen un proceso inflamatorio crónico. Las citoquinas secretadas por los linfocitos y macrófagos tienen un efecto pro y antiaterogénico en ambos lados de la pared del vaso. Las células de músculo liso migran desde la porción medial de la pared arterial, proliferan y secretan proteínas de la matriz extracelular que forman una placa fibrosa- (Tomado de Glass et al, 2001)

Las evidencias de la activación de un proceso inflamatorio local, mediado por células T en la progresión de la placa, se observa por la presencia de importantes cantidades de IFN $\gamma$  (Th1), que por un lado disminuye la expresión de los receptores

de recaptura en los macrófagos, disminuye la síntesis de colágeno e inhibe la proliferación de músculo liso, mientras que por otro lado estimula la producción de citoquinas proinflamatorias en los macrófagos y la expresión de MHC clase II.

Las citoquinas mediadas por Th2 como por ejemplo la IL-4, puede presentar efectos considerados antiaterogénicos, lo cual incluye efectos anti-IFN $\gamma$  así como inhibición de función de células Th1. Por otro lado es de resaltar que la IL-4 es un potente inductor de la 15-lipooxigenasa que promueve la oxidación de las LDL; otra sustancia secretada corresponde a la IL-10, que contra regula las células Th1, así como modula la acción macrófagica y la estabilidad de la placa.

Conforme la placa continúa desarrollándose existe un momento de relativa estabilidad, sin embargo la sintomatología de disminución de flujo asociada a la misma se da en términos usualmente de ruptura y trombosis en el sitio de la lesión. En el momento de la ruptura, se exponen lípidos de la placa, así como factor tisular con la consecuente activación de la cascada de la coagulación, agregación plaquetaria y trombosis, con episodios repetitivos en donde se pueden dar micro-rupturas en la placa y procesos acumulativos de trombosis (Glass et al, 2001).



**Figura 5. Ruptura de la placa y trombosis**

Necrosis de los macrófagos y células del músculo liso llevan a la formación de un núcleo necrótico y acumulación de colesterol extracelular. La secreción de metaloproteinasas de la matriz a partir de los macrófagos y neovascularización contribuyen a debilitar la placa fibrosa. La ruptura de la placa expresa a la circulación componentes como el factor tisular, activadores de la coagulación, reclutamiento de plaquetas y la formación final de un trombo. (Tomado de Glass et al, 2001)

Estudios en modelos animales y humanos de aterosclerosis sugieren que la apoptosis juega un rol importante en la formación del núcleo necrótico (Bennet, 1999). La apoptosis de los macrófagos y las células de músculo liso endotelial impresionada que resulta, a partir de la interacción célula-célula y el ambiente de

citoquinas local en la pared arterial, modulando la acción de proteínas anti y pro-apoptóticas (receptores de muerte celular, proto-oncogenes y genes supresores de tumores), al igual que las mismas LDL oxidadas pueden actuar como estimulantes de la actividad apoptótica (Glass et al, 2001). La liberación de lípidos desde el interior de las células en vías de apoptosis contribuye a la formación de un aspecto de "avena" en el centro de la placa de una lesión avanzada. En este sentido otras enzimas que ayudan al control de la estabilidad de la placa, corresponde a las metaloproteinasas de la matriz secretadas por macrófagos que van a degradar proteínas de la matriz extracelular. Algunos de los elementos que se enfocan en la condición protrombótica de la placa, al igual que las principales sustancias envueltas en esta condición se observan en la figura 4.

### 3.2 Histopatología de la placa aterosclerótica

La clasificación histológica toma en cuenta los cambios dinámicos moleculares que anteriormente se enumeraron a la hora de establecer las características morfológicas y de tinción de la placa, al igual que las dimensiones de la arteria involucrada. En este contexto se han establecido clasificaciones basadas en el grosor de placa en aorta (tal y como se publicó en 1994 por la American Heart Association), pero también estudios posteriores establecieron una clasificación basados en los cambios de una arteria de mediano calibre, tal y como lo es la arteria coronaria (Virmani et al, 2000). En el presente estudio, basados en las características del territorio carotídeo se evaluará los patrones de esta clasificación tomando en cuenta el calibre de la arteria carótida, siendo una arteria de mediano calibre. En la tabla 5 se describen brevemente las características de cada una de las lesiones en ambas clasificaciones.

En comparación con otros territorios arteriales, la trombosis oclusiva a partir de la ruptura de una placa, es relativamente infrecuente en la circulación carotídea (Spagnoli et al, 2004). La baja incidencia relativa de ruptura de placas carotídeas está probablemente relacionada a un alto flujo sanguíneo, así como la tendencia a ulceración y embolización del contenido de la placa y de trombos murales, por esto es esperable que la sintomatología cerebral es más por embolización que por oclusión estática. En general se ha observado que la ruptura de placa es más frecuente en paciente con enfermedad carotídea sintomática (74%) vs asintomática (32%), con diferencias establecidas en la morfología de la placa (Carr et al, 1996).

En el caso de las placas sintomáticas se señala que el núcleo necrótico era dos veces más cercano al lumen, el número de macrófagos que infiltraban la región de la cubierta fibrosa era tres veces mayor y la región de disrupción o ulceración en la cubierta fibrosa es también más común (Virmani et al, 2007).

**Tabla 5.** Clasificación de placas ateroscleróticas

Lesión	American Heart Association	Virman et al	
		Inicial	Progresión
<i>Placa temprana</i>	-Tipo I: detección microscópica de gotas lipídicas en la íntima y pequeños grupos de células espumosas	Engrosamiento de la íntima	Ninguna
	-Tipo II: estrías grasas visibles, capas de células espumosas, linfocitos ocasionales y mastocitos	Xantoma de la íntima	Ninguna
	-Tipo III (intermedia): lípidos extracelulares presentes entre las capas de células de músculo liso.	Engrosamiento intimal patológico	Trombo (erosión)
<i>Placa intermedia</i>	-Tipo IV: núcleo lipídico bien definido, puede presentar disrupción de la superficie	Ateroma con cubierta fibrosa	Trombo (erosión)
<i>Lesión tardía</i>		Ateroma con cubierta fibrosa delgada	Trombo (ruptura) hemorragia/fibrina
	-Tipo Va: tejido fibroso nuevo sobre el núcleo lipídico (fibroateroma multicapa)	Reparación de ruptura, erosión	Ruptura repetida o erosión con o sin oclusión total
	-Tipo Vb: calcificación	Placa fibrocálcica (con o sin núcleo necrótico)	
	-Tipo Vc: lesión fibrótica con mínima cantidad de lípidos (puede ser trombo organizado)		
<i>Misceláneo/datos de complicación</i>	-Tipo VIa: disrupción de superficie		
	-Tipo VIb: hemorragia intraplaca		
	-Tipo VIc: trombosis	Nódulo calcificado	Trombo (usualmente no oclusivo)

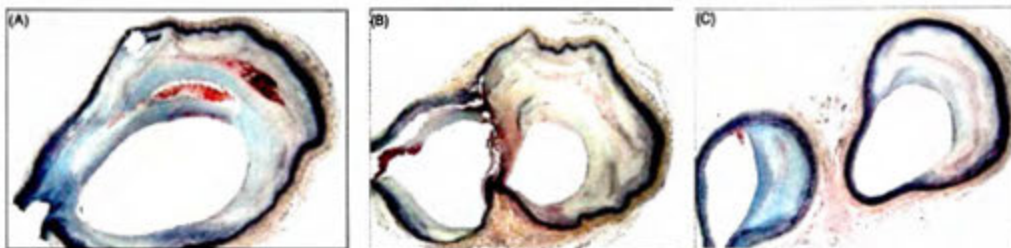
(Adaptado de Virmani et al, 2000)

Otra condición a tomar en cuenta con la placa, es el hecho de que existen diferencias en el tipo de disrupción de superficie de placa en pacientes con EVC mayor, isquemia cerebral transitoria (ICT) y asintomáticos. En este sentido se establecía la actividad trombótica de la placa, medida por la presencia de plaquetas o fibrina en la superficie de la placa, con o sin presencia de glóbulos blancos o rojos en la misma. Las placas trombóticamente activas se observaban más en pacientes con EVC mayor ipsilateral, comparado a pacientes con ICT o asintomáticos. Por otro lado el tipo del trombo también difería, mostrando en pacientes con un EVC mayor

un 90,1% asociados a ruptura de placa y un 9,9% con erosión de la superficie luminal. Por otro lado la erosión era más frecuente en pacientes con ICT, y en los pacientes con ruptura y EVC mayores, la respuesta inflamatoria local era más severa (Virmani et al, 2007).

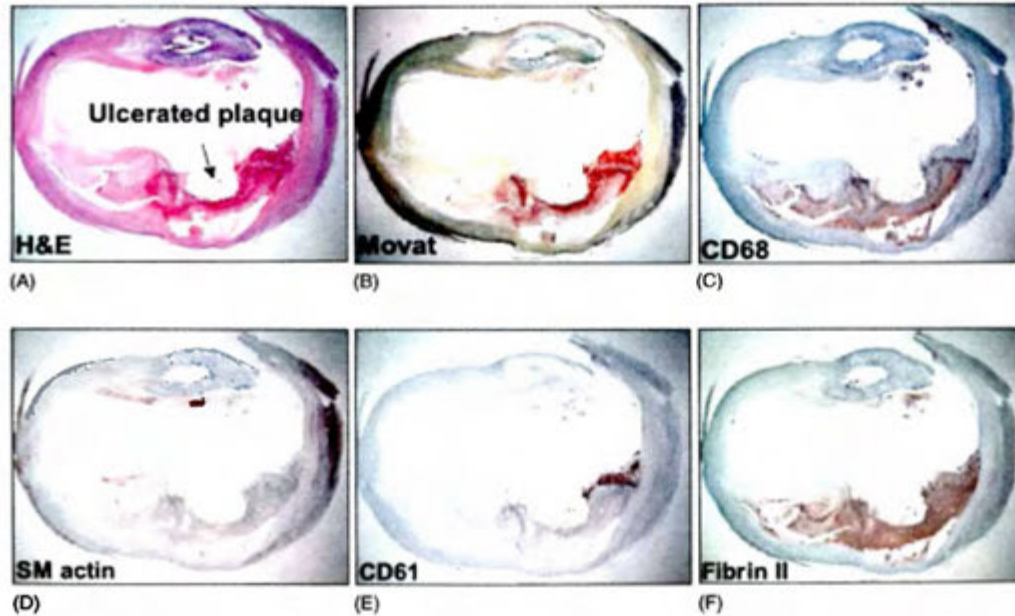
Con respecto a la localización, el sitio de bifurcación de la carótida común, asociado al patrón de alto flujo, genera cambios y características particulares en la morfología de la placa que difieren de las que puede presentar el territorio coronario (figura 5). Esto también se observa en el patrón de placa ulcerada que prácticamente no se evidencia en las placas coronarias (la placa ulcerada es básicamente el término que se utiliza cuando el trombo y una porción de la placa embolizan, dejando una excavación en la lesión residual, ver figura 6).

El último fenómeno corresponde a lo mencionado en la oclusión total, en donde la obstrucción carotídea completa en los infartos de circulación posterior se ha reportado en un 3%, 14% en los eventos parciales de la circulación anterior y 29% en los totales de la circulación anterior, mientras que en la circulación coronaria puede llegar hasta un 40% en los pacientes con muerte súbita (Burke et al, 2001; Virmani et al, 2007).



**Figura 6. Bifurcación carotídea, enfermedad aterosclerótica**

Figura A demuestra la arteria carótida común, con moderada estrechez por una placa aterosclerótica, con dos núcleos de hemorragia; se observa disrupción repetida de la superficie y reparación con células de músculo liso. Figura B demuestra la zona de la bifurcación, en donde la zona de división se encuentra relativamente libre de placa, lo que indica que el flujo mayor que circula por esta zona es relativamente protector contra la acumulación de material aterosclerótico. Figura C demuestra la carótida interna (derecha) y la carótida externa (izquierda); se observa remodelamiento positivo de la carótida interna en el sitio de la placa. (Tomado de Virmani et al, 2007)



**Figura 7. Ruptura de placa, ulceración y trombosis**

En el territorio carotídeo la disrupción de la placa local puede resultar en embolismo y formación de un cráter. (A) tinción hematoxilina-eosina de sección carotídea con trombo y úlcera. (B) tinción pentacrómica de Movat que resalta colágeno (amarillo) y tejido elástico (negro). (C-F) son tinciones inmunohistoquímicas para macrófagos (Kp-1), músculo liso (alfa actina), plaquetas (CD61) y fibrina (fibrina II). Nótese que en el sitio de la úlcera hay abundantes macrófagos (C) con pocas células de músculo liso (D). El trombo mismo ha embolizado extensamente; hay plaquetas residuales (E) y fibrina (F) en un extremo del cráter. (Tomado de Virmani et al, 2007)

La vulnerabilidad de la placa es otra condición a tomar en cuenta, que aún no resulta tan clara en términos de la circulación carotídea, pero aún no hay suficientes predictores que puedan establecer un riesgo directo de ruptura y trombosis de acuerdo a las características de la placa. Estudios morfológicos de placas coronarias han demostrado que aquellas con rangos de estenosis superior al 50% han transcurrido a través de múltiples rupturas (Burke et al, 2001). Los sitios de reparación de las placas con ruptura se pueden reconocer por la presencia de un núcleo necrótico con una cobertura de fibras discontinuas, constituidas por fibras de colágeno tipo I (positivas con la tinción de Movat) y/o tinción de rojo sirio, con un tejido neo intimal subyacente que es rico en células de músculo liso, en una matriz rica de proteoglicanos y colágeno tipo III (Burke et al, 2001).

#### 4. ELEMENTOS HEMATOLÓGICOS EN EL PROCESO DE TROMBOSIS

Los elementos propios que conllevan a la formación de un trombo en el sitio de la placa, así como la migración del émbolo a zonas distales, tanto de manera espontánea o posterior a intervención de revascularización abierta o endovascular, corresponden a otro apartado de estudio y de preocupación terapéutica en el contexto de la progresión hacia un daño a nivel cerebral, siendo este el órgano blanco a proteger. Un trombo se va a formar a partir de la interacción de plaquetas, factores de la coagulación y fibrinolíticos. El balance de estos componentes y sus inhibidores naturales es lo que determina el tamaño y la naturaleza del trombo, y su riesgo de embolización. Los trombos formados en el sistema arterial son más ricos en plaquetas (trombo blanco), lo cual establece la importancia de estos fragmentos celulares en la regulación, estabilización y eventual embolización del mismo.

A manera de resumen las plaquetas se adhieren a la pared del vaso lesionado, en donde son activadas y reclutan más plaquetas en el agregado. Las formas activas exponen una superficie procoagulante que promueve la formación de trombina, con la consecuente adherencia de fibrinógeno a fibrina que estabiliza el agregado. Si el trombo resultante es inestable, puede desprenderse desde la pared del vaso y viajar con el flujo arterial, o si el trombo continúa siendo trombogénico, puede generar émbolos en la superficie, que pueden desprenderse y viajar con el flujo sanguíneo, referirse a la figura 7 (Goodall et al, 2007); por esto es comprensible que la formación del émbolo va a depender del tamaño del trombo, su estabilidad y su composición.

La formación del trombo se inicia cuando el daño vascular o la ruptura de la placa permite que el factor tisular se exponga al plasma (el mismo se encuentra abundantemente en la íntima y el interior de la placa aterosclerótica), lo cual permite su contacto con los factores de la coagulación (Goodall et al, 2007; Fernández-Ortiz et al, 1994). El factor VII activado rápidamente se liga al factor tisular, lo cual a su vez lleva a la activación del factor X, el cual a su vez puede generar trombina a partir de protrombina; esta reacción anotada puede ser inhibida por el factor inhibidor de la vía del factor tisular, el cual se une al complejo FT-VIIa-Xa. La cantidad de trombina generada es poca, sin embargo junto a la colágena liberada de la íntima o la placa es suficiente para ligar plaquetas que se activan en el sitio, y son el sitio de agregación de muchas más (Hoffman, 2003).

Las plaquetas se adhieren al factor de von Willebrand que se expresa en la pared vascular, mediado por un cambio conformacional de este factor que lo hace más afin a la glicoproteína  $Ib\alpha$  (GpIb $\alpha$ ), proceso que no precisa que la plaqueta se encuentre activada (Godall et al, 2007). Esta condición va a llevar a una activación de la plaqueta mediada por colágeno, trombina y la adenosin difosfato (ADP) que se van a liberar de otras plaquetas activadas y de células del endotelio, lo cual va a causar un cambio conformacional en el receptor GpIIb-IIIa.

Esta vía final común de la activación plaquetaria permite que el receptor se una al fibrinógeno, lo cual a su vez facilita la unión plaqueta-plaqueta. La plaqueta activada adicionalmente genera tromboxano  $A_2$ , el cual promueve la degranulación y estabiliza la unión del fibrinógeno a la GpIIb-IIIa (Godall et al, 2007).

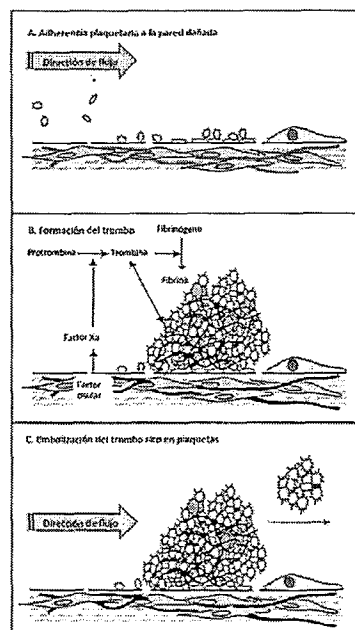


Figura 8. Vías de embolización del trombo

(A) Las plaquetas se adhieren a la pared del vaso dañado a una alta tasa mediante la interacción de la GpIb $\alpha$  con el factor de von Willebrand en la pared; los agonistas plaquetarios liberados localmente activan las plaquetas. (B) El factor tisular en la pared inicia la coagulación, llevando a la generación de trombina. Esto activa las plaquetas lo cual facilita su agregación, y ancla el fibrinógeno para formar fibrina. (C) Mientras el trombo se forma, una sección del trombo rico en plaquetas puede fragmentarse y viajar con el flujo sanguíneo como un émbolo. (Adaptado de Godall et al, 2007)

Las plaquetas activadas adicionalmente juegan un rol muy importante en la generación y el mantenimiento del trombo, a través de la propagación y amplificación de la síntesis de trombina mediante mecanismos no inhibidos por el factor inhibidor de la vía del factor tisular. La plaqueta activada, principalmente por



colágeno puede inducir que los fosfolípidos de membrana se desplacen a la superficie externa de la bicapa lo cual lleva a una superficie de cargas negativas (Zwaal et al, 1997). Esto permite la formación de los complejos tenasa y protrombinasa en su superficie, llevando a un aumento local en la generación de trombina, con la consecuente formación de la red cruzada de fibras más estable.

Otra condición de las plaquetas es la degranulación, lo cual lleva a liberación de factores que potencian la respuesta protrombótica. Algunos de esos factores pueden ser fibrinógeno y factor XIII, que se secretan a partir de los  $\alpha$ -gránulos en donde son translocados a la membrana plaquetaria, en donde se pueden unir a los leucocitos mediante el receptor PSGL-1, lo cual hace que los mismo liberen factores inflamatorios, proteasas e inhibidores de la fibrinólisis (Godell et al, 2007).

La estructura de la fibrina es un factor importante en la estructura del coágulo y su fuerza, y por ende en la condición de la estabilidad del coágulo. Dos elementos fundamentales en controlar la arquitectura de las fibras de fibrina son la trombina y el factor XIII. Niveles elevados de trombina lleva a la formación de fibras más finas, las cuales se ramifican más y se entrecruzan, lo cual lleva a un coágulo más estable (Zwaal et al, 1997).

Una vez que el coágulo estable se ha formado y estabilizado, el proceso de fibrinólisis inicia a eventualmente remover el coágulo. Los dos principales agentes fibrinolíticos son el activador tisular del plasminógeno (tPA) y el activador similar a urokinasa del plasminógeno (uPA) ambos derivados de las células endoteliales, y ambos con funciones de fijación del plasminógeno para liberar plasmina que se encarga de fraccionar el coágulo de fibrina.

El principal inhibidor de estos factores es el inhibidor del plasminógeno tipo I (PAI-1), el cual se encuentra de manera significativa en el plasma así como en los  $\alpha$  gránulos plaquetarios (Godell et al, 2007). Algunos factores que van a influenciar los mecanismos de trombosis y de embolización se enumeran en la tabla 6, aunque es de hacer notar que muchos de los estudios en estas condiciones se ha hecho en ambientes estáticos, por lo que es conveniente considerar los cambios propios de un flujo dinámico.

**Tabla 6.** Factores hemostáticos claves para la regulación del trombo y embolización

Receptores de adhesión plaquetaria (y ligandos)	Consecuencia de inhibición/deficiencia
GpIb $\alpha$ (factor de von Willebrand)	Fallo en la adhesión plaquetaria al vaso. No se forma trombo
GpIIb-IIIa (fibrinógeno)	Plaquetas se adhieren pero no forman trombo estable
P-selectina (PSGL-1 leucocitaria/GpIb $\alpha$ en plaqueta)	Afecta estabilidad del trombo
CD40L (CD40)	Afecta estabilidad del trombo
<b>Agonistas plaquetarios</b>	
Trombina	Activación plaquetaria significativamente disminuida o prevenida
Colágeno	Depósito plaquetario significativamente reducido, afecta la tasa de generación de trombina
Tromboxano A <sub>2</sub>	Disminución de agregación plaquetaria, afecta estabilidad del trombo
ADP	Reduce el crecimiento del trombo y afecta producción de émbolos
<b>Factores hemostáticos</b>	
Fibrinógeno	Se forma el trombo, pero se afecta su estabilidad
Trombina	El nivel de trombina generada en el trombo regula la estructura de la fibrina, afecta la estabilidad del trombo y su resistencia a la lisis
Factor XIII	Enlaces cruzados de fibrina y afecta estabilidad del trombo y su resistencia a lisis
PAI-1	Afecta resistencia a lisis

(Adaptado de Godell et al, 2007)

Al analizar los elementos de adhesión plaquetaria relacionados con la formación de émbolos a partir un trombo en vías de organización u organizado, los complejos GpIb-IX-V y GpIIb-IIIa juegan un rol sinérgico, en la deposición plaquetaria y la formación del trombo, así como en su posterior estabilización (Ruggeri et al, 1999). La inhibición de los mecanismos de adhesión de estos complejos en modelos animales, demuestran la inhibición de formación del trombo, lo cual conforma parte de los mecanismos farmacológicos de elección en la prevención de trombosis patológica.

una vez que la interacción de las plaquetas con el fibrinógeno ha ocurrido, hay una fase de estabilización del agregado plaquetario. Las interacciones entre otras moléculas accesorias incluyen la interacción de la CD40 y su ligando plaquetario, entre estas las efrinas y Eph cinasas, la P-selectina y la unión con Gas6 a su receptor, ayudan a generar esta estabilización (Godell et al, 2007).

## 5. SINTOMATOLOGÍA DE PACIENTES CON LESIONES CAROTÍDEAS

De acuerdo a los elementos fisiopatológicos previamente expuestos los mecanismos por los cuales la estenosis carotídea puede llevar a producir sintomatología, incluye embolización distal (ateroembolismo), hipoperfusión o propagación distal de un trombo carotídeo. Independientemente del mecanismo inicial, las isquemias cerebrales transitorias y el ictus isquémico formal son las manifestaciones típicas anotadas. Cabe mencionar que aún ante la sospecha de una placa sintomática en el contexto de un evento isquémico cerebral agudo, la actuación terapéutica debe llevarse a cabo de acuerdo a los lineamientos de las guías validadas, con el fin de mantener la ventana terapéutica de reperfusión neuronal.

### 5.1 Isquemia cerebral transitoria (ICT):

La definición actual de isquemia cerebral transitoria ya no establecida por un intervalo temporal, sino por los cambios a nivel de los mecanismos de reversión de la lesión neuronal ante la reperfusión, es un elemento predictor de EVC (Easton et al, 2008); el riesgo es mayor en la primera semana, tanto como un 13% en los primeros 90 días posterior al evento inicial, y cerca de 30% en los siguientes 5 años (Lisabeth et al, 2004; Kleindorfer et al, 2005). Con base a las consideraciones clásicas, un estimado de 240000 ICT son diagnosticadas anualmente en los Estados Unidos y muchos casos aún quedan subdiagnosticados (Kleindorfer et al, 2005). Los ICT hemisféricos contabilizan un promedio de 75% de los eventos de territorio carotídeo y cerca de un 60% de todos los ICT (Brown et al, 1998). En pacientes que presentan síntomas de isquemia en el territorio concomitante de una lesión carotídea de alto grado de estenosis, la intervención quirúrgica disminuye el riesgo de un evento neurológico mayor.

La estratificación de riesgo a este respecto es un arma de intervención fundamental en el contexto de prevención primaria de ictus. La escala de estratificación de California y la escala ABCD2, son elementos de predicción a corto plazo de una validez significativa en la evaluación y seguimiento de pacientes con alto riesgo de progresión a EVC. Las características de la escala ABCD2 permite en un escaneo rápido en el servicio de valoración clínica para estratificar pacientes que pueden ser manejados de manera ambulatoria, al igual que aquellos que ameritan una intervención hospitalaria inmediata. La puntuación resulta sencilla para cada uno de los factores enumerados en la tabla 7, e implica únicamente variantes clínicas. En

cohortes validados, el riesgo a dos días de EVC es de un 0% para puntajes de 0 a 1, de 1,3% para puntajes de 2 a 3, 4,1% para 4 a 5 y 8,1% para 6 a 7 puntos (Johnston et al, 2007)

El beneficio de una endarterectomía carotídea para prevención de EVC se ve disminuida considerablemente más allá de las dos semanas del inicio de los síntomas, principalmente por el riesgo de ictus recurrente que es mayor en este período temprano. Posterior a cuatro semanas en mujeres y doce semanas en varones, el beneficio de la cirugía en estos pacientes sintomáticos, no resulta mayor que el observado en pacientes asintomáticos, y en algunos casos hasta de mayor riesgo quirúrgico (Naylor, 2008).

Un apartado de real importancia radica en los ICT "in crescendo", definido por la recurrencia de múltiples ICT en un período de varios días u horas, que pueden ir aumentando en su duración y severidad. En algunos casos se manejan como indefectible evolución a EVC, y son de mayor asociación con estenosis severa carotídea.

Tabla 7. Escala ABCD2 para estratificación de riesgo en ICT.

Variable	Valor	Puntaje
A: Edad	≥ 60 años	1
B: Presión arterial	≥ 140/90 mmHg	1
C: Clínica	Debilidad focal	2
	Trastornos del lenguaje	1
D: Duración	≥ 60 minutos	2
	10-59 minutos	1
D: Diabetes	Presente	1

(Adaptado de Johnston et al, 2007)

Tomando en cuenta esta asociación entre la enfermedad carotídea sintomática y el espectro de la ICT, conviene evaluar las recomendaciones establecidas en el reporte de Johnston et al, bajo el entendido de validación científica que apoya los lineamientos de acción médica diagnóstica y terapéutica.

**Recomendaciones clase I** (Johnston et al, 2007):

1. Pacientes con ICT deberían preferiblemente ser llevados a evaluación de neuro-imágenes dentro de las 24 de inicio de los síntomas. El estudio de resonancia magnética que incluya una secuencia de difusión (DWI) es el estudio de preferencia, sin embargo si no se cuenta con esta herramienta una tomografía debe ser realizada (**clase I, nivel de evidencia B**).

2. Imágenes no invasivas de los vasos cérvico-cefálicos debe realizarse de manera rutinaria como parte de la evaluación de pacientes con ICT (**clase I, nivel de evidencia A**)
3. Estudios no invasivos de la vasculatura intracraneal se sugieren para excluir la presencia de estenosis intracraneal (**clase I, nivel de evidencia A**), y es razonable obtener cuando esta sospecha sea alta. El diagnóstico confirmatorio de enfermedad esteno-oclusiva requiere la realización de una angiografía cerebral, para confirmar los hallazgos de los estudios no invasivos.
4. Pacientes con ICT deberían evaluarse tan pronto sea posible posterior al evento (**clase I, nivel de evidencia B**)
5. La realización de un electrocardiograma debe hacerse tan pronto como sea posible posterior a una ICT (**clase I, nivel de evidencia B**)

**Recomendaciones clase II (Johnston et al, 2007):**

1. La evaluación inicial de la vasculatura extracraneal podría incluir alguno de los siguientes estudios: ultrasonido/doppler transcraneal, angioresonancia o angiotomografía, dependiendo de las características del centro y su experiencia, así como las características del paciente (**clase IIa, nivel de evidencia B**)
2. Si únicamente estudios no invasivos se realizan antes de proceder a una endarterectomía carotídea, es razonable la evaluación de dos estudios no invasivos; en caso de no lograrse debe considerarse la angiografía diagnóstica (**clase IIa, nivel de evidencia B**)
3. El rol de las características de la placa y de la detección de microembolismos no está aún definida (**clase IIb, nivel de evidencia B**)
4. La realización de monitoreo cardíaco prolongado (telemetría hospitalaria o monitoreo Holter) resulta útil en paciente con un origen no claro, posterior a imágenes de cerebro y electrocardiografía (**clase IIa, nivel de evidencia B**)
5. Un estudio de ecocardiografía (al menos transtorácica) es razonable en la evaluación de pacientes que se sospecha ICT, especialmente en paciente en los cuales no se ha documentado etiología (**clase IIa, nivel de evidencia B**). El ecocardiograma transtorácico es útil para la detección del foramen oval permeable, aterosclerosis del arco aórtico y enfermedad valvular, y resulta

razonable cuando se consideran estas patologías (**clase IIa, nivel de evidencia B**)

6. Estudios de laboratorio de rutina (hemograma, bioquímica, tiempos de coagulación y perfil lipídico) son estudios razonables en el paciente con sospecha de ICT (**clase IIa, nivel de evidencia B**)
7. Es razonable hospitalizar pacientes con ICT si se han presentado en el rango de 72h posterior al evento y tienen alguno de los siguientes criterios:
  - Puntaje ABCD2  $\geq 3$  puntos (**clase IIa, nivel de evidencia C**)
  - Puntaje ABCD2 0 a 2 puntos y hay duda de que el paciente pueda ser estudiado con los estudios diagnósticos dentro de los siguientes dos días como paciente ambulatorio (**clase IIa, nivel de evidencia C**)
  - Puntaje ABCD2 0 a 2 puntos y otra evidencia que indica que el evento del paciente fue causado por isquemia focal (**clase IIa, nivel de evidencia C**)

## 5.2 Amaurosis Fugax

La amaurosis fugax es descrito como un episodio de ceguera monocular transitoria, causada por una reducción temporal del flujo sanguíneo hacia un ojo, usualmente descrito como una sombra en el hemicampo superior o inferior (Gautier, 1993), la cual puede presentarse hasta en un 24% de los casos de ICT que se presentan en el territorio carotídeo (Brown et al, 1998). Los síntomas suelen durar menos de 5 minutos, y se han descrito cristales de colesterol en la circulación retiniana de pacientes con eventos vasculares cerebrales (placas de Hollenhorst), aunque el mayor porcentaje de pacientes no presentan esta condición (Gautier, 1993).

El mecanismo puede involucrar embolismo a la arteria oftálmica, que incluye fibrina, cristales de colesterol, grasa o material que procede de la degeneración fibrocálcica de las válvulas aórticas o mitrales. Algunas causas de ceguera monocular transitoria incluyen (Brott et al, 2011):

- Estenosis carotídea u oclusión completa
- Aterosclerosis
- Disección
- Arteritis

- Arteriopatía inducida por radiación
- Embolismo arterial
- Embolismo cardiogénico
- Ateroembolismo
- Hipotensión
- Hipertensión intracraneal
- Glaucoma
- Migraña
- Vasoespasmos o enfermedad oclusiva de la arteria oftálmica

El riesgo de EVC fue menor entre los pacientes con ceguera monocular transitoria que entre los que tuvieron una ICT hemisférica en la población del estudio NASCET (Ferguson et al, 1999). El riesgo a 3 años de EVC en pacientes con tratamiento médico único que presentaron ceguera monocular transitoria estaba relacionado al número de factores de riesgo (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes y fumado), y fue específicamente de 1,8% en los que tenían 0 a 1 factor de riesgo, 12,3% en los que tenían 2 factores de riesgo y 24,2% en los que tenían 3 a 4 factores. Adicionalmente al riesgo de ictus, la ceguera permanente ocurrió en el ojo afectado como resultado de los episodios subsecuentes.

### 5.3 Ictus isquémico

Existe una variedad de subtipos de EVC isquémicos en territorio de circulación ocular y hemisférica, a partir de una carótida sintomática. Los infartos oculares implican oclusiones de alguna rama de la arteria retiniana, de la arteria central de la retina y neuropatía óptica isquémica.

De manera muy general, los infartos hemisféricos en el contexto de estenosis carotídea pueden ocurrir en vasos mayores (cerebral anterior o media), dentro de ramas de los grandes vasos, en vasos perforantes o en la región de transición o límite (territorios de transición de la circulación de la cerebral anterior y media, o de la cerebral media y cerebral posterior, o a nivel de arterias perforantes lentículoestriadas), siguiendo patrones clínicos de acuerdo al tiempo y extensión de la instauración del territorio isquémico (Côté et al, 2007).

En el brazo de pacientes con manejo médico del estudio NASCET, cerca de un 78% de los EVC recurrentes en los pacientes con estenosis de un 70 a 99%

afectaron a un vaso mayor del círculo de Willis, en el período de seguimiento a 5 años; mientras que solo un 15% de los ictus recurrentes ocurrieron en territorio perforante (Ferguson et al, 1999). El riesgo de un EVC recurrente en el territorio de un gran vaso aumenta conforme aumenta el grado de estenosis carotídea. Los infartos de zona limitante impresionan ser más comunes en pacientes con estenosis superior al 90%, comparado con menores grados de estenosis (Côté et al, 2007). En el contexto de la enfermedad subcortical o infartos lacunares algunos autores consideran que se puede observar asociación con las estenosis carotídeas de alto grado, mientras que otros consideran como incidental su asociación (Boiten, 1996).

### *5.3.1 Mecanismo del ictus isquémico:*

Existen diversos elementos en la fisiopatología y el mecanismo que lleva a la instauración de un EVC isquémico en el contexto de una estenosis carotídea sintomática. La mayoría de eventos se atribuyen a aterosclerosis, aunque otros de los eventos propuestos incluyen la cesación del flujo con inadecuada capacidad de colateralidad de flujo distal a la zona de estenosis significativa u oclusión.

La propagación anterógrada de la trombosis carotídea es el mecanismo de más fácil comprensión a partir de una estenosis carotídea, aunque no es el más frecuente. La extensión distal desde el sifón hasta el círculo de Willis en el origen de las arterias cerebral anterior y media pueden llevar a eventos isquémicos devastadores (Mohr et al, 2011). El embolismo es una causa común tanto en ICT como en ictus isquémico, ya sea a partir de un émbolo cardíaco o de arco aórtico, o desde la carótida misma hacia territorios intracraneales, con cierta proyección al sifón o el ápex de la carótida previo a su bifurcación.

Si bien es cierto el embolismo cardiógeno está bien demostrado a territorio carotídeo y sus ramas, el embolismo desde la carótida misma, a pesar de ser muy asumido es difícil de probar; en algunos casos el éxito parcial con anticoagulación supone el asumir que el embolismo fue prevenido. De acuerdo a los estudios de Fisher y Ojemman en un estudio de 90 especímenes de endarterectomía carotídea, se ha retado la teoría embolígena como la fuente de ICT, desde inicios de la década de los 80s. Ellos demostraron que tres categorías clínicas (ICT hemisférico, amaurosis fugax y estenosis muy severa asintomática), llevan a insuficiencia hemodinámica como la causa de los síntomas transitorios, más que migración de fragmentos de la placa (Fisher et al, 1986).



Si se deja de lado el concepto de la fuente del émbolo, y se considera el tamaño de la partícula es muy importante tener en mente algunas características. El tamaño del material embolizado suficiente para causar una isquemia retiniana (0-100 micras), puede ser muy pequeño como para afectar o bloquear cualquier arteria intracraneal, a excepción de pequeñas ramas piales superficiales que no producirían síntomas. De esta manera es entendible que el diámetro de un fragmento debe ser considerable, y muchos microembolos pueden explicar enfermedad asintomática (Mohr et al, 2011).

La teoría embólica puede explicar diversos tipos ICT en territorio carotídeo, basado en material embólico en diversos territorios vasculares. Estos ICT de origen embólico impresionan ser un poco más prolongados (horas o más) que los de períodos breves (minutos), de ellos frecuentemente observados en el contexto de fibrilación atrial (Mead et al, 2002).

La falla en perfusión con insuficiencia distal ha sido ampliamente reconocida como un mecanismo mayor que podría contribuir a la isquemia cerebral. Explica la topografía de infartos cerebrales, que en condiciones de oclusión carotídea, simula los que ocurren en el contexto de hipotensión severa, como en el caso de paro cardíaco. Esta condición puede ir avanzando a partir de una perfusión progresivamente disminuida hasta lo que se conoce como el síndrome de la perfusión de miseria (Baron et al, 1981), el cual ha sido explicado en el contexto de un metabolismo cerebral disminuido, y ha probado ser reversible desde el punto de vista quirúrgico a partir de la revascularización quirúrgica o endovascular.

## 6. ESTUDIOS DE GABINETE

### 6.1 Doppler carotídeo convencional

El estudio de ultrasonográfico corresponde al método de abordaje inicial más barato y de mayor facilidad para el estudio del territorio extracraneal vascular, con el fin de hacer una aproximación adecuada, y de realizar un análisis inicial que puede incluso convertirse en el concluyente y determinante para definir una revascularización arterial, de acuerdo a las características y experiencia del centro que realiza el estudio.

El estudio convencional de duplex de vasos de cuello incluye ambas arterias carótidas así como ambas vertebrales de acuerdo a lo que estipulan laboratorios vasculares acreditados. Debido a que las características de flujo en una arteria carótida pueden estar influenciados significativamente por el estado de la carótida contralateral: una estenosis de alto grado o una oclusión completa de una carótida interna, puede resultar en un flujo compensatorio de alto grado contralateral (Fujitani et al, 1992).

La evaluación ultrasonográfica debe incluir las visiones longitudinal y transversa de la arteria evaluada. La medición de diámetros, valoración visual de la severidad de estenosis y evaluación de la placa se recomiendan en el plano transverso, mientras que las valoraciones de las curvas doppler se deben generar en el plano longitudinal. Los cambios en las imágenes de escala de grises deben alertar al examinador acerca de la presencia de una placa en la pared arterial, mientras que los cambios en la variación de patrón de color de flujo sugieren la presencia de estenosis (Moneta, 2007).

Los criterios de interpretación de una estenosis carotídea, se basan primariamente en las formas de las ondas derivadas del estudio Doppler. Los errores al posicionar la sonda doppler, así como en los ángulos de corrección, pueden llevar a serios errores en el diagnóstico. La morfología idónea de la onda de doppler debe ser obtenida con un ángulo de insonación que no sobrepase los 60°, e idealmente cercano a este valor (Moneta, 2007). Los sitios basales y rutinarios de insonación en los territorios carotídeos y vertebrales, van a depender de los lineamientos de cada laboratorio neurovascular: En el grupo de Moneta et al, se estandariza la evaluación de la carótida interna común cerca de su nacimiento y de la bifurcación, de la carótida interna distal, proximal e intermedia y de la carótida externa.

Al evaluar la carótida interna, el análisis de onda espectral debería inicialmente obtenerse a partir del segmento más recto y proximal de la arteria. Para calcular el índice de velocidad sistólica, el pico sistólico de la carótida común, debe medirse a partir de una distancia estandarizada, que podría ser desde la bifurcación en cuello. Se prosigue con el análisis espectral a nivel del bulbo carotídeo en su eje transversal para evaluar si hay anomalía del patrón de flujo.

Las valoraciones de medición de velocidad de flujo se registran rutinariamente desde las porciones proximal, media y distal del segmento cervical de la carótida interna. El patrón de flujo debería ser el de un vaso de baja resistencia. La carótida interna distal incluye el segmento al menos 3 cm sobre la bifurcación; las placas ateroscleróticas suelen desarrollarse 2 cm sobre la misma y raramente se encuentran de manera aislada a nivel de la región distal (Moneta, 2007).

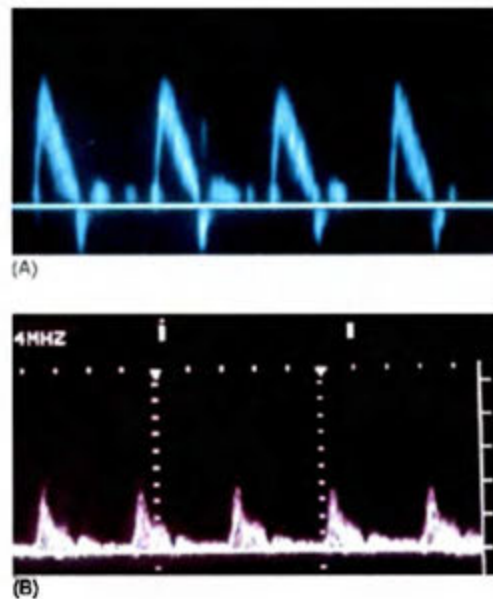
#### ***6.1.1 Evaluación de estenosis carotídea***

El diagnóstico por doppler de estenosis carotídea se enfoca en 3 áreas: la región pre-estenótica, la estenosis misma y la región post-estenótica; aunque los hallazgos más relevantes y significativos se encuentran en la tercera, las otras dos zonas contienen hallazgos de importancia.

A nivel de la arteria carótida común, la morfología de onda comprende la de un vaso de baja resistencia. En individuos normales, la velocidad diastólica final de este vaso debería ser cerca de cero, y similar a la del vaso contralateral evaluado al mismo nivel en el cuello. En la mayoría de casos, la estenosis carotídea o la oclusión ocurren en la carótida interna proximal; como resultado la carótida común presenta morfología de onda típicas de una región pre-estenótica (ver figura 8). Cuando estas condiciones son severas, el reflujo es primariamente de alta resistencia en la circulación de la carótida externa (Moneta, 2007). De esta manera la velocidad de flujo de la carótida común es similar al de la carótida externa, con flujos finales diastólicos cerca de cero, una velocidad de picos sistólico y la velocidad total de flujo sustancialmente menor que lo esperable, debido a un flujo carotídeo reducido (Moneta, 2007).

El vaso carotídeo común contralateral a una estenosis de la carótida interna, puede demostrar un aumento en la velocidad total de flujo, con elevación particular de la velocidad al final de la diástole. Estos cambios representan un aumento compensatorio en el volumen del flujo sanguíneo, en una carótida interna no

obstruida como respuesta a una perfusión cerebral disminuida. Como este cambio compensatorio puede resultar sustancial, las velocidades de flujo relacionadas a la estenosis, podrían estar artificialmente elevadas en el lado con flujo de alto volumen compensatorio.



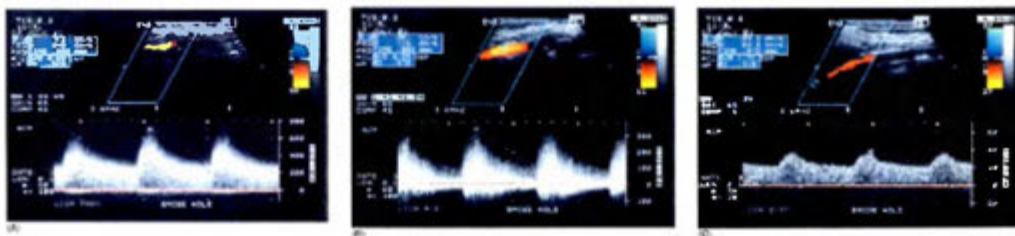
**Figura 9. Flujo de alta resistencia proximal a una enfermedad oclusiva severa**  
**(A)** Doppler de la carótida común con alta resistencia, morfología de onda trifásica secundaria a oclusión de la carótida interna **(B)** Alta resistencia observada en la morfología de onda de la carótida interna debido a una oclusión distal (Adaptado de Moneta 2007)

En presencia de una estenosis significativa en el origen de la carótida común, o el tronco braquiocefálico derecho, la morfología de onda de la carótida común ipsilateral podría resultar en una marcada disminución de la amplitud, con velocidades disminuidas y un ascenso más lento del pico sistólico al compararlo con el vaso contralateral; en este caso la carótida común cervical va a representar la región post-estenótica (Moneta, 2007).

### **6.1.2 Hallazgos de Doppler en la zona de estenosis**

Las imágenes de doppler color facilitan una rápida identificación de los vasos carotídeos y permiten un reconocimiento fácil de las anomalías de flujo que pueden sugerir estenosis. A su vez esta técnica ayuda a identificar de una manera más fidedigna una oclusión de la carótida interna vs una estenosis severa, más aún que con el estudio de escala de grises. Las medidas específicas para determinar la

severidad de la estenosis carotídea comprenden la velocidad de pico sistólico, la velocidad al final de la diástole y el índice de velocidad sistólico (ver figura 9). Conforme la estenosis se desarrolla, la velocidad de pico sistólico inicialmente se torna elevada, lo cual la pondera como la principal medida de la severidad de la estenosis. La velocidad al final de la diástole se torna un marcador más significativo, cuando la estenosis progresa en severidad ( $> 60\%$ ), lo cual la pondera como un marcador adecuado para una estenosis de alto grado. El índice de velocidad sistólico es una medida muy importante de la severidad de la estenosis, así como compensa estados de flujo anormalmente alto o bajo que desvían la velocidad de pico sistólico y la velocidad final de la diástole hacia valores superiores o inferiores (Moneta, 2007)



**Figura 10. Estenosis mayor a 70% en carótida interna**

(A) Doppler color demuestra estrechamiento de la carótida interna, con velocidades sistólicas y diastólicas extremadamente altas (pico sistólico 721cm/s; diastólica final 343 cm/s) (B) En la región post-estenótica, se identifica un flujo severamente distorsionado, indicado por un borde espectral pobremente definido y flujo anterógrado y retrógrado en sistole (C) Morfología de ondas doppler de la carótida interna distal a la estenosis atenuadas, con aceleración de la velocidad de pico sistólico retardada y flujo diastólico desproporcionado (Adaptado de Moneta 2007)

A nivel de la región post estenótica, la morfología de la velocidad de ondas doppler suele estar atenuada cuando la estenosis es severa y por ende el flujo reducido. La atenuación completa de las ondas se puede observar en estenosis prácticamente oclusivas. La anomalía más comúnmente observada distal a una estenosis es ensanchamiento del espectro, causado por alteraciones en el flujo sanguíneo o franca turbulencia

### ***6.1.3 Medición del grado de estenosis carotídea***

Muchos factores contribuyen a la importancia clínica de una placa carotídea, entre los que se anotan composición de la placa, hemorragia, ulceración, el estado de la capa de fibrina sobre la placa y la severidad de la reducción del lumen. De estos

factores únicamente la severidad de la estenosis se ha demostrado de manera inequívoca como predictor de ictus isquémico (Moneta, 2007).

Como un método no invasivo de evaluación del territorio vascular, el duplex establece elementos de categorización, dependientes del evaluador así como de las características del individuo. La sensibilidad y especificidad para en análisis espectral de ondas por duplex para detectar estenosis de un 50-99% o mayor, es de 90 y 95% respectivamente (Colhoun et al, 1984; Moneta, 2007). Los criterios para cuantificar estenosis carotídea han sido desarrollados primariamente a través de la comparación de ondas de duplex y angiografías con medio de contraste.

Existen numerosos métodos de clasificación para la evaluación de los grados de estrechez arterial. Uno de los primariamente aceptados corresponde a los desarrollados por la Universidad de Washington (ver tabla 8), en donde el análisis de la velocidad de onda y los criterios espectrales se usan para clasificar la evaluación del vaso como: normal, estenosis del 1-15%, 16-49%, 50-79%, 80-99% y oclusión (Strandness, 1990); validación posterior de estos criterios han demostrado una correlación de un 82% con angiografía por contraste. La capacidad de estos criterios para detectar enfermedad carotídea es de un 99% de sensibilidad y la capacidad para reconocer arterias normales es de un 84% de especificidad (Moneta, 2007; Strandness, 1990)

**Tabla 8.** Criterios por duplex de la Universidad de Washington para estenosis de la arteria carótida interna.

Porcentaje de reducción (%)	Velocidad	Características del espectro
0	Pico sistólico <125 cm/s	No ampliación el espectro
1-15	Pico sistólico <125 cm/s	Ampliación del espectro en desaceleración sistólica
16-49	Pico sistólico >125 cm/s	Ampliación del espectro a través de la sístole
50-79	Pico sistólico >125 cm/s	Ampliación extensa del espectro
80-99	Pico sist. >125 cm/s y diástole final >140	Ampliación extensa del espectro
Ocluida	No flujo detectable en carótida interna	flujo diastólico mínimo o flujo inverso en carótida común

(Adaptado de Strandness, 1990)

Otro sistema de evaluación con alta correlación, y adicionalmente amplia utilización corresponde al sistema derivado de NASCET y el sistema derivado del estudio ACAS. De acuerdo al modelo de la figura 10 es posible evaluar los sistemas de medición y comparación de estos parámetros de estudio.

La adaptación de estas medidas en el contexto de los parámetros de medición, han permitido establecer que un índice de velocidad sistólica, (relación entre el pico sistólico máximo en la carótida interna comparado al pico sistólico máximo en la carótida común), superior a 4 o más es suficientemente fidedigno para identificar estenosis de acuerdo a criterio NASCET de 70-99% (Moneta, 2007). Con todos estos datos relacionados a la evaluación por diversos métodos de estimar severidad y complejidad de estenosis, se ha establecido un consenso en el entendido de proveer criterios diagnósticos certeros y reproducibles. Un grupo de panelistas reunidos en el 2002 establecieron una serie de recomendaciones aún vigentes para el estudio y estratificación de la enfermedad carotídea (Grant et al, 2003).

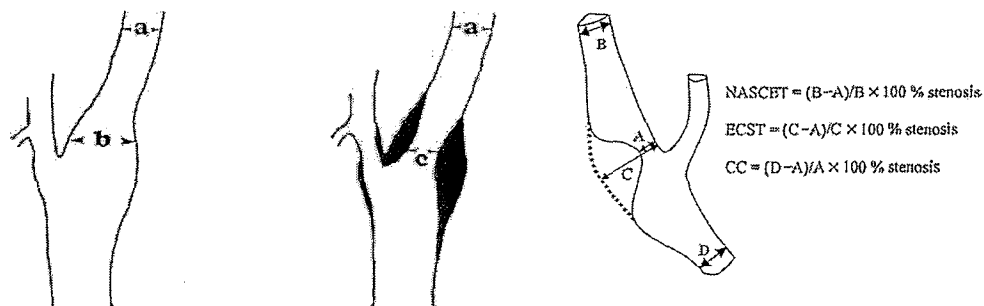


Figura 11. Valoración por NASCET y ECST de estenosis

El menor diámetro de la estenosis (C) se compara con el diámetro de la carótida interna post-bulbar (A). El porcentaje de estenosis sería  $A/C \times 100$ . Los criterios de la Universidad de Washington fueron obtenidos comparando el diámetro del lumen residual (A) con el diámetro del bulbo de la carótida interna (B) evaluado como libre de enfermedad. (Adaptado de Moneta, 2007 y U-king-Im et al, 2007)

Las recomendaciones generales del comité versaban en el entendido de que la evaluación carotídea se debe realizar con imagen de escala de grises, doppler color y doppler espectral. Debe ser realizado por personal calificado y certificado. La morfología de ondas deben ser medidas con un ángulo de insonación cercano a los 60°, pero sin excederlos (Grant et al, 2003). Otra recomendación es la unificación de criterios de medición de cada laboratorio que realice doppler carotídeo. Una condición que se comentó, es el hecho de que el doppler es muy limitado en el diagnóstico de zonas de estenosis inferior al 50% (sin importar la subcategorización inferior a este valor). Las categorías de estenosis se enumeran en la tabla 9.

**Tabla 9.** Consenso del Panel de criterios de ultrasonido y doppler para el diagnóstico de estenosis de la arteria carótida interna

Grado de estenosis	Parámetros primarios		Parámetros adicionales	
	PS CI	Estimado de la placa	PS CI/CC	VDF CI
Normal	<125 cm/s	ninguno	< 2	<40 cm/s
<50%	<125 cm/s	<50% reducción	< 2	<40 cm/s
50-69%	125-230 cm/s	≥ 50% reducción	2-4	40-100 cm/s
≥70%	≥230 cm/s	≥ 50% reducción	>4	>100 cm/s
Cerca oclusión	Alta, baja o no detectable	Visible	Variable	Variable
Oclusión total	No detectable	Visible, sin lumen	No aplica	No aplica

Abreviaturas: PS= pico sistólico; CI= carótida interna; VDF= velocidad diastólica final (adaptado de Grant et al, 2003)

## 6.2 Angiografía de substracción digital

El método de medición comparativo que ha sido establecido como estándar de oro para la medición fidedigna del grado de disminución del calibre del vaso, ha sido la angiografía por cateterismo y medio contrastado. Tanto en el estudio NASCET como en el ECST, el grado de estenosis fue determinado utilizando angiografía de substracción digital, que se ha convertido en un estándar referencial.

En el estudio NASCET (Ferguson et al, 1999), la estenosis fue calculada a partir del índice del diámetro lineal luminal del segmento más angosto con el diámetro de alguna región post-estenótica de la arteria ( $\% \text{ estenosis} = 1 - \frac{\text{lumen residual mínimo}}{\text{diámetro distal carótida interna normal}} \times 100$ ). Por otro lado el estudio ECST midió el porcentaje estenótico en la mejor proyección angiográfica que demostrara el punto más delgado, usando como denominador un estimado del grosor normal de la arteria y comparándolo con el patrón de la carótida interna normal en su origen, en donde usualmente las estenosis surgen (Rothwell et al, 1999).



**Figura 12.** Angiografía en proyección lateral común en que demuestra una estenosis severa a nivel del bulbo de la carótida interna (flecha) con un signo de la cuerda (cabezas de flecha) distal a la estenosis (adaptado de Srinivasan et al, 2007)



Existen elementos limitantes en ambas formas de medición: con el método NASCET, la carótida interna distal puede oscurecerse por vasos subyacentes o inadecuada captación del medio de contraste. Adicionalmente puede ser difícil decidir el segmento distal apropiado para realizar la medición comparativa. Con una estenosis severa puede existir el riesgo de sobreestimar la estenosis más allá de la zona in situ. Por otro lado existen discrepancias entre valores con la escala NASCET y ECST (por ejemplo una estenosis de un 50% por NASCET equivale a un 70% por ECST) (Srinivasan et al, 2007); desde el punto de vista de decisiones clínicas, esta divergencia puede significar un dilema para la toma de decisiones en revascularización.

Las mediciones en angiografía de sustracción digital utilizan tradicionalmente las proyecciones antero-posterior, lateral y oblicuas de la bifurcación carotídea; sin embargo estas proyecciones no siempre son óptimas para demostrar de manera óptima la estenosis. Nuevas técnicas como angiografía computarizada rotacional en 3D pueden dar mejores proyecciones de evaluación de la zona de estenosis.

### 6.3 Angio-tomografía computarizada

En general con un equipo de espiral única de tomografía computarizada, se debe elegir un colimación delgada para optimizar la resolución longitudinal (eje-z). Una mesa alimentación lenta y un intervalo de reconstrucción pequeño se prefiere para las imágenes de pequeños vasos, sobre todo los que se observan en el plano axial (Brink et al, 1995). Para incrementar la mejor resolución y suficiente volumen de escaneo, resulta de preferencia incrementar el campo (P = aumento de la mesa por rotación gantry/colimación) en vez que aumentar el grosor del colimador, lo que a su vez reduce la dosis de radiación, sin los otros parámetros se mantienen constantes (Berg et al, 2007).

Las ventajas de la angiografía por tomografía computarizada corresponde a la posibilidad de evaluar las arterias extracraneales de manera simultánea, con delineación de los tejidos blandos, incluyendo la placa y alcanzar una resolución espacial adecuada en cualquier dirección con las proyección tridimensionales (ver figura 12). La orientación anatómica de las carótidas que recorren perpendicular al plano de la imagen resulta muy favorable para los estudios de angio-tomografía. En un estudio poblacional de Moll et al, la angio-tomografía tuvo mayor sensibilidad que el doppler carotídeo para la detección de la estenosis severa (70-99%), lo cual

valida el estudio como adecuado para estudiar recorrido completo al igual que la porción intracraneana (Moll et al, 2001). Es importante que cada centro realice un protocolo de obtención de imagen al igual que las características de aplicación del medio de contraste.

La evaluación de los nuevos tomógrafos multidetectores permiten evaluaciones detalladas y reconstrucciones en tercera dimensión muy adecuadas, sin embargo resulta importante para el radiólogo en primera instancia interpretar una angio-tomografía usando los datos originales sin haber sido editados o convertidos. Basados en los resultados de una tomografía de único detector como un método de referencia, la reproducibilidad del estudio para la medición del diámetro del lumen, grosor de placa y diámetro de la estenosis a partir de las imágenes axiales es muy bueno. Aún para estenosis sutiles, la sensibilidad de este estudio es muy buena (96-100%), aún más con el uso concomitante de ultrasonido intravascular (Berg et al, 2007).



Figura 13. Anatomía carotídea de dos pacientes diferentes con reconstrucciones en 3D. La imagen (a) demuestra el curso completo de ambas carótidas. la imagen (b) demuestra el curso completo extracraneal de la carótida derecha con calcificaciones murales en la bifurcación (adaptado de Berg et al, 2007)

En términos de comparación resulta muy importante establecer que la diferencia entre la angiografía convencional y la angio-tomografía, en la evaluación del diámetro de la estenosis puede ser mayor debido a la incapacidad de la angiografía convencional para detectar el engrosamiento arterial compensatorio durante el desarrollo del proceso aterosclerótico. Por otro lado la anatomía vascular

compleja no altera la calidad de la angio-tomografía, y las reconstrucciones pueden ser creadas en cualquier proyección sin artefactos de estructuras circunvecinas (Berg et al, 2007)

#### 6.4 Angio-resonancia magnética

El estudio contrastado de resonancia magnética con gadolinio ha sido utilizado como uno de los métodos diagnósticos de evaluación de la enfermedad carotídea, y generalmente se refiere a angiogramas de resonancia magnética adquiridos durante el primer paso de un agente de contraste paramagnético, usualmente gadolinio, que reduce el tiempo T1 de relajación del tejido (Korosec et al, 1999).

Múltiples estudios de evaluación de enfermedad carotídea revelan que la angio-resonancia es una de las modalidades no invasivas más importantes, incluso como primer método de evaluación de pacientes en múltiples centros; sin embargo a nivel mundial aún sigue siendo más un método confirmatorio que de tamizaje, dado la facilidad y el bajo costo del estudio ultrasonográfico. La importante variabilidad inter-observador del ultrasonido, hace que en muchos centros se muestren reacios a utilizar este método como una modalidad única, previo a una revascularización quirúrgica y consideran llevar al paciente a un estudio confirmatorio de mayor calidad.

A pesar de la cantidad de pequeños estudios y protocolos, se ha intentado estandarizar los criterios de angio-resonancia para la evaluación de enfermedad carotídea, principalmente en pacientes previamente tamizados con ultrasonido. Algunas guías como los estándar para el reporte y diseño de estudios de precisión diagnóstica (STARD por sus siglas en inglés), establecen uniformidad de criterios con el fin de normar en este ámbito los criterios diagnósticos. La última revisión sistemática en el Reino Unido (United Kingdom Health and Technology Assessment), la cual incluyó datos de meta-análisis de pacientes individuales, ha demostrado que la angio-resonancia impresiona ser una de las más exactas de las técnicas no invasivas, con la mayor sensibilidad (0.94, 95% IC, 0.88-0.97) comparado a ultrasonido (0.89, 95% IC, 0.85-0.92), y la angioresonancia TOF (0.88, 95% IC, 0.82-0.92) comparado a angio-tomografía (0.77, 95% IC, 0.68-0.84) (Wardlaw et al, 2006)

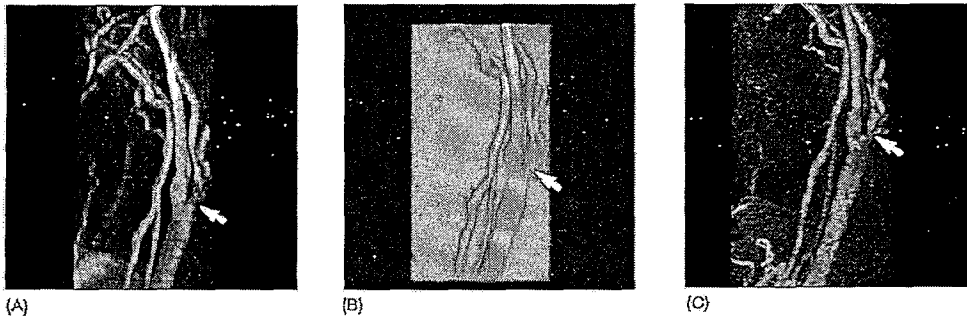


Figura 14. Angio-resonancia de un paciente con estenosis de alto grado (flecha) demostrada en proyecciones de máxima intensidad en el mismo plano (A) 2D time-of-flight (TOF) y CE (adaptado de Graves et al, 2007)

Resulta importante conocer las recomendaciones a partir de revisiones de estudios de meta-análisis para definir de acuerdo a medicina basada en evidencia, las opciones ideales para cada paciente, sabiendo las condiciones individuales y las consideraciones de experiencia y recursos de cada centro. De acuerdo a las guías de manejo de pacientes con enfermedad extracraneal carotídea y vertebral para el 2011, de la American Stroke Association, American Heart Association, American Academy of Neurology y múltiples instancias médicas, se emitieron las recomendaciones para estudios diagnósticos en pacientes con síntomas o signos de enfermedad carotídea extracraneal.

**Recomendaciones clase I (Brott et al, 2011):**

1. La evaluación inicial de un paciente con síntomas neurológicos (hemisféricos o retinianos) de posible etiología isquémica, deberían ser evaluados con un estudio de imágenes no invasivo, para la detección de enfermedad carotídea extracraneal (**nivel de evidencia C**).
2. El ultrasonido duplex se recomienda para detectar estenosis carotídea en pacientes que desarrollan síntomas neurológicos focales, correspondientes al territorio suplido por su correspondiente arteria carótida (**nivel de evidencia C**).
3. En pacientes con síntomas neurológicos focales agudos sugestivos de isquemia, que corresponden al territorio irrigado por la arteria carótida correspondiente, el uso de angiografía por resonancia o angiotomografía se indica para detectar estenosis carotídea cuando la sonografía no se puede obtener, y/o induce a resultados equívocos o no diagnósticos (**nivel de evidencia C**).

4. Cuando la enfermedad cerebrovascular extra o intracraneal no es tan severa como para generar síntomas neurológicos de origen isquémico, se recomienda la realización de un ecocardiograma en búsqueda de una fuente cardioembólica (**nivel de evidencia C**).
5. La correlación de hallazgos obtenidos por varias modalidades de estudios de carótidas, debería ser parte de un programa de aseguramiento de calidad para cada laboratorio que lleve a cabo estos estudios (**nivel de evidencia C**).

**Recomendaciones clase IIa (Brott et al, 2011):**

1. Cuando no se logra identificar una fuente de isquemia en pacientes con síntomas neurológicos hemisféricos o retinianos transitorios, la realización de una angiografía, una angiotomografía o una angiografía selectiva puede resultar de utilidad para buscar estenosis vascular intracraneal (**nivel de evidencia C**).
2. Cuando los resultados de las imágenes no invasivas iniciales son no concluyentes, estudios adicionales por otro método de imágenes resulta razonable. En candidatos para revascularización, la realización de angiotomografía o angiografía pueden ser de utilidad cuando los resultados impresionan ser equivocados o indeterminados (**nivel de evidencia C**).
3. Cuando se planea una intervención para un paciente con una estenosis carotídea significativa detectada por ultrasonido, la angiografía, angiotomografía o angiografía por cateterismo pueden ser útiles al evaluar la severidad de la estenosis y para identificar lesiones vasculares intratorácicas o intracraneales (**nivel de evidencia C**).
4. Cuando un estudio no invasivo no es concluyente, o no es realizable por limitaciones técnicas o contraindicaciones, en un paciente con síntomas transitorios retinianos o hemisférico de etiología isquémica, o cuando los resultados de los estudios son discordantes, es razonable realizar un angiografía cerebral por cateterismo para detectar y caracterizar enfermedad extra o intracraneal (**nivel de evidencia C**).
5. La angiografía magnética sin contraste es razonable para evaluar la extensión de la lesión en pacientes con aterosclerosis carotídea sintomática e insuficiencia renal, o calcificación vascular extensa (**nivel de evidencia C**).

6. La angiotomografía computarizada es razonable para sospecha de estenosis carotídea significativa, en pacientes que no son candidatos para angioresonancia debido a claustrofobia, marcapasos u otros aparatos incompatibles con el estudio (**nivel de evidencia C**).

**Recomendaciones clase IIb (Brott et al, 2011):**

1. El ultrasonido duplex carotídeo se debe considerar para pacientes con síntomas neurológicos no específicos cuando la isquemia cerebral puede ser una posibilidad (**nivel de evidencia C**).
2. Cuando una oclusión carotídea completa se sospecha por un ultrasonido duplex, angioresonancia o angiotomografía en pacientes con síntomas retinianos o hemisféricos sugestivos de isquemia, la realización de una angiografía cerebral por cateterismo se considera para determinar si el lumen arterial es suficientemente permeable para permitir una revascularización (**nivel de evidencia C**).
3. Una angiografía por cateterismo puede ser razonable para pacientes con disfunción renal para limitar la cantidad de medio de contraste requerido para definir la imagen de un sólo territorio vascular (**nivel de evidencia C**).

## 7. TERAPIA MÉDICA

El manejo ideal del paciente con enfermedad carotídea, implica disminuir el riesgo de una obstrucción del flujo tal, que llegue a producir daño distal. Bajo esta premisa, las opciones de revascularización se han convertido en objeto de análisis y revisión por múltiples grupos, para estandarizar y objetivar las condiciones en que un paciente debe ser sometido a un procedimiento. De manera concomitante, tanto para los pacientes candidatos a revascularización como para los que no son candidatos, las medidas médicas de manejo (primario y secundario), son importantes para optimizar el cuidado de los mismos.

Un grupo de pacientes considerados sintomáticos pueden decidir no querer la intervención de revascularización, o podrían resultar no óptimos por múltiples razones. Por otro lado, dado el alto riesgo particular de ictus recurrente en pacientes con estenosis carotídea sintomática, a partir de ictus menores o de ICT y el frecuente retraso para una endarterectomía carotídea, el manejo médico juega un rol muy importante en esta ventana de alto riesgo entre el evento y la cirugía (Giles et al, 2007; Fairhead et al, 2005). Adicionalmente, la aterotrombosis en territorios vasculares diferentes al territorio carotídeo, puede también ser causa de eventos isquémicos o no isquémicos cerebrales, independientemente de cualquier intervención carotídea.

### 7.1 Antiplaquetarios

La terapia antiplaquetaria reduce el riesgo de ictus recurrente y muerte vascular en pacientes con ICT o EVC previo, y es bien reconocido su rol benéfico en pacientes con enfermedad carotídea. En el estudio de la población de NASCET, se recomendaba que los pacientes recibieran 1300 mg de aspirina por día para prevención de ictus (Ferguson et al, 1999), estas dosis no estaban protocolizadas, por lo que los grupos médicos empezaron a usar dosis menores, otros antiplaquetarios o incluso warfarina. Esta condición se repitió incluso en ECST en donde un 84% de los pacientes recibían de manera randomizada antiplaquetarios (Rothwell et al, 1999). Esta condición reinaba en la mayoría de protocolos de principios de los noventas, en donde no había información suficiente para estandarizar manejo médico con antiplaquetarios.

En ausencia de estudios a larga escala en pacientes con estenosis carotídea, muchas conclusiones se han llevado a partir de aquellos que incluyen pacientes con ictus no cardioembólicos o ICT en general. El estudio del Antithrombotic Trialists Collaboration demostró un 25% de disminución del riesgo relativo en ictus, infarto de miocardio o muerte de causa vascular relacionado con el uso de aspirina vs placebo (Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002). El estudio WARSS (Warfarin-Aspirin recurrent stroke study, por sus siglas en inglés) comparó aspirina vs warfarina para la prevención de un nuevo ictus en paciente con un ictus reciente. En el subgrupo de pacientes con estenosis severa u oclusión (259 pacientes) no hubo beneficio de warfarina sobre aspirina posterior a 2 años (Mohr et al, 2001)

Debido a que un gran porcentaje de pacientes con enfermedad carotídea estenosante pueden mostrar embolismo arterio-arterial de agregados de plaquetas y fibrina como el mecanismo para sus síntomas, es razonable asumir que la terapia antiplaquetaria podría ser efectiva en este grupo (Giles et al, 2007). De hecho un meta-análisis de 6 estudios Aspirina vs placebo (Engelter et al, 2003) posterior a endarterectomía carotídea, que involucraba cerca de 907 pacientes, identificó una reducción significativa en el riesgo de ictus durante el seguimiento (Odds ratio = 0.58, p=0.04).

La combinación de Clopidogrel y aspirina no reduce el riesgo de ictus comparado a la monoterapia en los estudios MATCH (Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients) y CHARISMA (Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance). En el primero se tomaron pacientes con ictus isquémico reciente o ICT y al menos algún riesgo vascular adicional, y fueron randomizados en grupos que recibieron clopidogrel 75 mg una vez al día y otro grupo con clopidogrel más aspirina (ambos a 75 mg una vez al día). El seguimiento cerca de 18 meses no demostró una reducción significativa en el punto primario de estudio (ictus, infarto agudo de miocardio, muerte vascular u hospitalización) de un 16,7% a un 15,7% (reducción en riesgo absoluto de un 1%) a favor del tratamiento combinado (Diener et al, 2004).

Con respecto a lo anterior la evaluación de otras opciones de combinación han sido objeto de búsqueda, para optimizar estabilidad y disminuir riesgo de extensión y de neo formación del trombo. En el estudio ESPPS-2 (Second European Stroke Prevention Study), la combinación de 25 mg de aspirina dos veces al día más



200 mg de dipiridamol de liberación prolongada dos veces al día, fue superior al uso de 50 mg al día de aspirina, en pacientes con ICT previas o ictus, aunque no se ha definido si los resultados se pueden extrapolar a enfermedad carotídea (Diener et al, 2008). En el estudio PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) directamente compararon la combinación de dipiridamol de acción prolongada con aspirina, versus clopidogrel en 20332 pacientes con ictus previo (Sacco R et al, 2008). En un período de seguimiento de 2,5 años, el ictus recurrente sucedió en un 9% de los pacientes con terapia combinada, y en un 8,8% de los que tomaban clopidogrel (HR 1.01, 95% IC 0.92-1.11). Ninguna de las terapias fue superior para la prevención de ictus recurrente, y el riesgo compuesto de ictus, infarto de miocardio o muerte vascular fue idéntico en ambos grupos (13,1%). Los eventos hemorrágicos mayores ocurrieron más en los pacientes con terapia combinada (4,1%), que en los que se asignaron a clopidogrel (3,6%; HR 1.15, 95% IC 1.00-1.32), incluyendo hemorragia intracraneal (HR 1.42, 95% IC 1.11-1.83). El riesgo neto de ictus recurrente o de hemorragia mayor fue similar en ambos grupos (11,7% terapia dual vs 11,4% con monoterapia; HR 1.03, 95% IC 0,95-1,11).

Con estos datos algunos establecen que la monoterapia con clopidogrel fue asociada a similar eficacia y menor riesgo de hemorragia que la combinación de dipiridamol más aspirina, y no menos eficaz que la combinación de clopidogrel más aspirina. Algunas variaciones en la respuesta al clopidogrel están basadas en factores genéticos e interacciones farmacológicas (Brott et al, 2011). A propósito de esta situación, viene a la mente aquellos pacientes con ictus recurrente a pesar de terapia antiplaquetaria óptima, con algunas prácticas no basadas en evidencia de elección de otra droga con el mismo efecto farmacodinámico final.

El término de resistencia a la aspirina o al clopidogrel, definido como la incapacidad de estos agentes para inhibir la función plaquetaria, es una de las teorías que se han planteado. Con la aspirina se ha observado más este efecto con dosis bajas (cerca de 85 mg/día) y con preparados con cubierta entérica, mientras que en el caso del clopidogrel se ha observado con predisposición genética o mutación en la función del CYP2C19, lo que altera el metabolismo y la farmacocinética del medicamento. (Brott et al, 2011).

Las recomendaciones actuales basadas en evidencia con respecto a antiplaquetarios son:

**Recomendaciones clase I (Brott et al, 2011):**

1. La terapia antiplaquetaria con aspirina 75 a 325 mg por día, es recomendada para pacientes con aterosclerosis obstructiva o no obstructiva que involucre el territorio carotídeo y/o vertebral, para prevención de infarto de miocardio y otro evento isquémico cardiovascular, aunque los beneficios no se han establecido para prevención de ictus en paciente asintomáticos (nivel de evidencia A)
2. En pacientes con enfermedad obstructiva o no obstructiva carotídea o vertebral extracraneal, quienes han tenido un ictus formal o una ICT, el uso de monoterapia con aspirina (75 a 325 mg/día), con clopidogrel (75mg/día), o la combinación de aspirina más dipiridamol de acción prolongada (25 y 200 mg dos veces al día) se prefiere al uso combinado de aspirina y clopidogrel (nivel de evidencia B)
3. Agentes antiplaquetarios se recomiendan más que la terapia de anticoagulación oral para pacientes con aterosclerosis carotídea extracraneal o vertebral, con (nivel de evidencia B) o sin (nivel de evidencia C)

**Recomendaciones clase IIa (Brott et al, 2011):**

1. En pacientes con enfermedad aterosclerótica extracraneal quienes tienen indicación para anticoagulación, como fibrilación atrial o una válvula cardíaca mecánica, podría beneficiarse con la administración de un antagonista de vitamina K (como warfarina, ajustada a llevar a un INR de 2,5; rango terapéutico de 2,5 a 3) para prevención de un evento isquémico tromboembólico (nivel de evidencia C)
2. Para pacientes con aterosclerosis del territorio vertebral o carotídeo extracraneal en los cuales se contraindique aspirina por factores como alergia, ya sea clopidogrel (75 mg/día) o ticlopidina (250 mg dos veces al día) es una alternativa razonable (nivel de evidencia C)

**Recomendaciones clase III (Brott et al, 2011):**

1. Anticoagulación parenteral a dosis plenas con heparina no fraccionada o heparinoides de bajo peso molecular no se recomienda para pacientes con aterosclerosis extracraneal quienes desarrollan ICT o ictus formal (nivel de evidencia B)

2. Administración de clopidogrel en combinación con aspirina no se recomienda dentro de los 3 meses posterior a un ictus o ICT (**nivel de evidencia B**)

## 7.2 Hipolipemiantes

A pesar de que múltiples estudios epidemiológicos no sugieren una asociación fuerte entre los niveles de colesterol e ictus isquémico. En el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), el cual comprendía más de 350000 hombres, el riesgo relativo de muerte aumentó progresivamente con niveles de colesterol, que excedían 2.5 puntos en esos con los niveles más altos (Iso et al, 1989), aunque un análisis de 45 estudios prospectivos observacionales de cohortes que incluían 450000 individuos, no encontraron una fuerte asociación entre hipercolesterolemia e ictus (Brott et al, 2011). Los hipolipemiantes son una de las opciones farmacológicas que no fueron usadas en la mayoría de los ensayos clínicos de endarterectomía: 34% de los pacientes del NASCET y únicamente 9% de los pacientes del ECST estaban tomando algún medicamento hipolipemiante de manera randomizada, aunque su utilización aumentó con el curso de los estudios (Fergusson et al, 1999; Rothwell et al 1999).

En un meta-análisis de 61 estudios prospectivos observacionales, la mayoría realizados en Europa oriental o Norteamérica, involucraban al menos 900000 adultos con edades entre los 40 y 89 años con enfermedad previa y cerca de 12 millones de personas en riesgo, el colesterol total fue débilmente reportado como relacionado a mortalidad por ictus isquémico en la población general con edades entre 40-59 años (Lewington S et al, 2007). A pesar de estas condiciones previamente mencionadas, estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre niveles de colesterol y aterosclerosis carotídea, como en el caso del estudio de la población Framingham, en donde el riesgo de estenosis carotídea mayor a un 25% fue aproximadamente 1.1 por cada 10 mg/dl de aumento en el colesterol total (Fine-Edelstein et al, 1994).

El uso de estatinas disminuye el riesgo de ictus en pacientes con aterosclerosis. Dos meta-análisis evaluaron el efecto de las estatinas en el riesgo de ictus en pacientes con enfermedad arterial coronaria y otra manifestación de aterosclerosis, o de alto riesgo para aterosclerosis. Uno de estos análisis involucraba 26 estudios que comprendían más de 90000 pacientes, y se documentó una reducción del riesgo de ictus de aproximadamente 21% (Amarenco et al, 2004), con una disminución del riesgo de ictus de un 15,6% por cada 10% de reducción en

los niveles de LDL sérico. Otro meta-análisis de 9 estudios que comprendía cerca de 65000 pacientes demostró un 22% de reducción en ictus isquémico por cada 40 mg/dl de reducción en el LDL. En ninguno de los estudios se demostró disminución del riesgo de ictus hemorrágico.

Un estudio randomizado, denominado SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), de manera prospectiva comparó el efecto de la atorvastatina (80 mg/día) contra placebo en pacientes con reciente ictus o ICT, en términos de disminución de nuevo evento. Se determinó que el uso de estatina disminuía el riesgo absoluto a 5 años en un 2,2%, el riesgo relativo de todos los ictus en un 16% y el de ictus isquémico en 22% (Sillensen H et al, 2008). Por otro lado el estudio METEOR (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: An Evaluation of Rosuvastatin) encontró que comparado con placebo, rosuvastatina disminuyó la progresión del grosor de la íntima media en un lapso de 2 años en pacientes con bajo riesgo de acuerdo a la escala de Framingham y niveles séricos de LDL elevados (Crouse J et al, 2007). En el estudio ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol), el grosor de íntima media tuvo una regresión posterior a 12 meses de tratamiento con atorvastatina (80 mg/día) pero se mantuvo sin cambios con el tratamiento con pravastatina (40 mg/día). Los niveles de LDL en los grupos de atorvastatina y pravastatina fueron  $76 \pm 23$  y de  $110 \pm 30$  mg/dl, respectivamente (Taylor A et al, 2002).

En general la evidencia sugiere que las estatinas estabilizan y/o causan regresión de la placa aterosclerótica, por lo que esto reduce el riesgo de ruptura trombótica de la misma, sin embargo se reitera el hecho de que no hay una clara asociación entre niveles de colesterol e ictus isquémico en la población general, y en segundo lugar entre las tasas de disminución de colesterol con estatinas y el efecto benéfico.

Las recomendaciones actuales basadas en evidencia con respecto a hipolipemiantes son:

**Recomendaciones clase I (Brott et al, 2011):**

1. Tratamiento con estatinas se recomienda para todos los pacientes con enfermedad aterosclerótica carotídea o vertebral extracraneal para disminuir los niveles de LDL por debajo de 100 mg/dl (nivel de evidencia B)

**Recomendaciones clase IIa (Brott et al, 2011)**

1. Tratamiento con estatinas es razonable para todos los pacientes con enfermedad aterosclerótica carotídea o vertebral extracraneal con ictus isquémico para reducir colesterol LDL a niveles cercanos o inferiores a 70 mg/dl (**nivel de evidencia B**)
2. Si el tratamiento con estatinas (incluyendo estudios de dosis altas de estatinas y de estatinas de alta potencia) no logra la meta deseada para un paciente, intensificar la terapia para disminuir LDL con una droga adicional de entre las que han probado evidencia (por ejemplo resina secuestradora de ácidos biliares o niacina) puede ser efectivo (**nivel de evidencia B**)
3. Para pacientes que no toleran el uso de estatinas, la terapia para disminuir LDL con resinas secuestradoras de ácidos biliares y/o niacina resulta razonable (**nivel de evidencia B**)

**7.3 Antihipertensivos**

La hipertensión se considera que aumenta el riesgo de ictus como condición fisiopatológica. Por cada 10 mmHg de aumento de la presión arterial, el riesgo de ictus aumenta de un 30 a 45% (Brott et al, 2011). El uso de antihipertensivos por otra parte ha demostrado una disminución en el riesgo de ictus: un meta-análisis que incluyó más de 40 estudios y más de 188000 pacientes demostró un 33% de disminución del riesgo de ictus por cada 10 mmHg en disminución de la presión arterial sistólica a 115/75 mmHg; al igual que una revisión sistemática de 7 estudios randomizados demostró que esta terapia disminuye el riesgo de ictus recurrente en un 24%. (Rashid et al, 2003; Lawes et al, 2004).

Algunos estudios epidemiológicos, tal y como son el ARIC, el CHS, el estudio de la población Framingham y el MESA han demostrado cierta asociación entre la hipertensión y el desarrollo de aterosclerosis carotídea. En el caso del Framingham por ejemplo existió hasta 2 veces más riesgo de estenosis carotídea mayor al 25% por cada aumento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica (Fine-Edelstein et al, 1993). En pacientes que han experimentado un ictus isquémico, la administración de una combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (perindopril) y un diurético (indapamida) disminuyeron de manera significativa el riesgo de ictus recurrente, comparado con placebo en una población de 6015 pacientes randomizados con placebo en el estudio PROGRESS, con un

riesgo relativo de reducción del 28%, con un IC del 95% 17-38% y una  $p < 0.0001$  (PROGRESS, 2001).

Estas consideraciones previamente mencionadas ameritan un análisis diferente en el paciente con estenosis significativa, ya sea sintomática o no. No está claro si la terapia antihipertensiva favorece o resulta dañina al disminuir la presión de perfusión cerebral. Es más, la condición resulta de mayor análisis en el contexto de estenosis severa bilateral, los cuales adicionalmente pueden compartir enfermedad de territorio vertebral, sífon carotídeo y circulación cerebral intracraneal. La pérdida de la capacidad de autorregulación de la circulación cerebral normal, es una condición usual lo cual ha llevado a cuestionar que la disminución de la presión arterial pueda disminuir la perfusión cerebral y aumentar el riesgo de ictus en estos pacientes en particular (Giles et al, 2007)

Las recomendaciones actuales basadas en evidencia con respecto a antihipertensivos son:

**Recomendaciones clase I** (Brott et al, 2011):

1. La terapia antihipertensiva se recomienda en pacientes con hipertensión y enfermedad carotídea asintomática extracraneal o aterosclerosis vertebral para mantener la presión arterial por debajo de 140/90mmHg (nivel de evidencia A)

**Recomendaciones clase IIa** (Brott et al, 2011):

1. Fuera del período hiperagudo, la terapia antihipertensiva está indicada probablemente en pacientes con hipertensión y aterosclerosis carotídea o vertebral extracraneal, pero el beneficio del tratamiento a una meta de presión arterial (por ejemplo  $<140/90$  mmHg) no se ha establecido en relación con el riesgo de exacerbar la isquemia cerebral (nivel de evidencia C)

#### 7.4 Diabetes Mellitus

El riesgo de ictus en pacientes con diabetes mellitus se aumenta 2 a 5 veces comparativamente con pacientes sin esta condición (Karapanayiotides et al, 2004), al igual que el hecho de presentar glicemias en ayunas y post carga de glucosa elevadas se asocian a esta condición y a un aumento en el grosor de la íntima media y la severidad de la estenosis carotídea (O'Leary et al, 1992). Tanto en el estudio IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) como en el ARIC (Atherosclerosis Risk in

Communities), la diabetes se asoció a aumento en el grosor de la íntima media, y esta condición progresó dos veces más rápido en estos pacientes (Brott et al, 2011)

Muchos estudios han evaluado el efecto de un control glicémico intensivo en eventos vasculares, incluyendo al ictus como parte de los mismos. En el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS), el control estricto de la glicemia comparado con el control convencional no afectó el riesgo de ictus en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Laakso et al, 1999). En otros estudios como el ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) y el ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), la evaluación del tratamiento intensivo, con hemoglobinas glicadas < a 6.0 y 6.5% respectivamente, no redujo el riesgo de ictus en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, comparado a tratamiento convencional; esto se contrapone a los datos obtenidos del DDCT (Diabetes Control and Complications Trial) en donde el riesgo de infarto de miocardio no fatal, ictus o muerte por causa vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, se logró disminuir hasta un 57% (Nathan et al, 2005).

Las recomendaciones actuales basadas en evidencia con respecto al manejo de la diabetes mellitus en enfermedad carotídea son:

**Recomendaciones clase IIa (Brott et al, 2011):**

1. Dieta, ejercicio y drogas hipoglicemiantes pueden ser útiles en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad aterosclerótica carotídea o vertebral extracraneal. El beneficio de prevención en ictus, sin embargo, con terapias hipoglicemiantes que lleven niveles de hemoglobina glicada menos a 7.0% aún no han sido bien establecidas (**nivel de evidencia A**).
2. La administración de estatinas a dosis suficientes para disminuir el LDL a niveles inferiores a 70 mg/dL es razonable para pacientes con diabetes y enfermedad carotídea o vertebral extracraneal para prevención de ictus isquémico y otros eventos cardiovasculares isquémicos (**nivel de evidencia B**)

Estas condiciones comórbidas de mayor prevalencia, sumadas al síndrome metabólico, trastornos de la coagulación con estados de hipercoagulabilidad y factores dietéticos se convierten en elementos de análisis obligatorio al definir las medidas de optimización farmacológica para disminuir el daño agregado que estas patologías puedan tener sobre la zona de lesión carotídea, al igual que sobre el órgano blanco y los mecanismos de autorregulación.

## 8. REVASCULARIZACIÓN CAROTÍDEA

Tal y como previamente se ha mencionado, la estenosis u oclusión carotídea sintomática se estima que corresponde a un 25% de todos los ictus isquémicos, con un estimado de 6-7% de tasa anual de ictus para pacientes con estenosis bilateral (Hanel et al, 2005). En este sentido, la optimización del flujo sanguíneo resulta una opción para disminuir la recurrencia y aumento del daño basal que ya ha podido producir una carótida con lesión focal, al tornarse sintomática. Por las características del presente estudio y el interés del análisis de un procedimiento particular, interesa revisar los conceptos de revascularización carotídea en pacientes sintomáticos. Por las características del centro particular del estudio, la comparación de resultados entre la revascularización quirúrgica vs endovascular no es un tema preponderante, aunque someramente se mencionarán algunos elementos de la disyuntiva del manejo dual.

De primera mano resulta importante recordar que una máxima en la intervención de revascularización carotídea, es que mediante el trabajo conjunto y multidisciplinario, se defina la condición del paciente y la mejor opción a ofrecer de acuerdo a la aplicación de las evaluaciones y escalas respectivas, al igual que considerar factores de riesgo propios del paciente y del mismo procedimiento. Por otro lado es conveniente establecer la experiencia del grupo quirúrgico en la intervención específica, de acuerdo a los parámetros de excelencia solicitados para considerar un centro como de calidad. Las recomendaciones para la selección de pacientes para revascularización carotídea de acuerdo a las guías de manejo de enfermedad carotídea y vertebral aterosclerótica extracraneal más recientes se detallan a continuación:

**Recomendaciones clase I (Brott et al, 2011):**

1. Pacientes con riesgo quirúrgico bajo o moderado, quienes han presentado un ictus no discapacitante (Escala Rankin  $\leq 2$ ) o ICT, incluyendo eventos hemisféricos o amaurosis fugax, dentro del rango de 6 meses (pacientes sintomáticos) deberían ser llevados a endarterectomía carotídea si el diámetro del lumen del vaso carotídeo ipsilateral está disminuido más de un 70%, por métodos no invasivos (nivel de evidencia A), o más de un 50% documentado por angiografía por cateterismo (nivel de evidencia B), y la tasa de ictus o muerte perioperatoria anticipada es menor a un 6%



2. La angioplastia con stent carotídea es una alternativa a la endarterectomía para pacientes sintomáticos con bajo o moderado riesgo asociado con intervención endovascular, cuando el diámetro del lumen de la carótida interna está disminuido más de un 70%, por métodos no invasivos, o más de un 50% documentado por angiografía por cateterismo, y el riesgo anticipado de ictus o mortalidad periprocedimiento es inferior al 6% (**nivel de evidencia B**).
3. La selección de pacientes asintomáticos para revascularización carotídea debe ser guiada por una evaluación de condiciones comórbidas, expectativa de vida y otros factores individuales, con la inclusión de una discusión de los riesgos y beneficios del procedimiento, con una clara comprensión de las preferencias del paciente (**nivel de evidencia C**)

**Recomendaciones clase IIa (Brott et al, 2011):**

1. Resulta razonable realizar una endarterectomía carotídea en pacientes asintomáticos quienes tienen una estenosis >70% de la carótida interna si el riesgo perioperatorio, de infarto miocárdio y muerte es bajo (**nivel de evidencia A**).
2. Resulta razonable escoger la endarterectomía sobre la angioplastia cuando la revascularización se indica en pacientes de edad avanzada, principalmente cuando la anatomía arterial no resulta favorable para intervención endovascular (**nivel de evidencia B**).
3. Resulta razonable escoger la angioplastia sobre la endarterectomía cuando se indica la revascularización con una anatomía cervical no favorable para la cirugía (**nivel de evidencia B**)
4. Cuando se indica revascularización para pacientes con ICT o ictus, y no hay contraindicación para la revascularización temprana (menor a 2 semanas), la misma es más razonable que retardar la cirugía (**nivel de evidencia B**)

**Recomendaciones clase IIb (Brott et al, 2011):**

1. La angioplastia carotídea profiláctica podría considerarse en pacientes altamente seleccionados con estenosis carotídea asintomática (mínimo de 60% por angiografía, 70% validada por US doppler), pero su efectividad

comparada a terapia médica en esta condición no está bien establecida (**nivel de evidencia B**)

2. En pacientes sintomáticos o asintomáticos con alto riesgo de complicaciones de revascularización carotídea, por cualquiera de los dos métodos, debido a sus comorbilidades, la efectividad de la revascularización vs terapia médica no está bien establecida (**nivel de evidencia B**)

**Recomendaciones clase III: sin beneficio** (Brott et al, 2011):

1. Excepto en circunstancias extraordinarias, la revascularización carotídea por cualquiera de los dos métodos no se recomienda cuando el proceso aterosclerótico disminuye el lumen en < de un 50% (**nivel de evidencia A**)
2. La revascularización carotídea no se recomienda para pacientes con oclusión crónica total del vaso carotídeo (**nivel de evidencia C**)
3. La revascularización carotídea no se recomienda para pacientes con discapacidad severa (Rankin  $\geq 3$ ) causada por un ictus que preceda al cuadro del paciente (**nivel de evidencia C**)

### 8.1 Endarterectomía carotídea

El procedimiento quirúrgico abierto continúa hasta el momento siendo el estándar de oro bajo el cual se establecen los parámetros de medición en términos de éxito terapéutico y mantenimiento de la condición de estabilidad del paciente. La endarterectomía carotídea reduce la incidencia de ictus ipsilateral más allá del período de 30 días perioperatorio, pero el riesgo de ictus periprocedimiento debe considerarse en la evaluación en términos de seguridad y eficacia (Brott et al, 2011). Para pacientes sintomáticos que son llevados a revascularización carotídea quirúrgica, la incidencia de ictus subsecuente es de aproximadamente 1,1% por año, lo cual corresponde aproximadamente a un 93% de probabilidades de sobrevida libre de ictus a 5 años. Este valor en pacientes con estenosis carotídea en general es de aproximadamente un 75%, con enfermedad coronaria como la mayor causa de muerte.

En el caso de pacientes asintomáticos el riesgo de ictus ipsilateral posterior a endarterectomía es de < 0,5% por año, pero esta tasa puede ser relativamente similar a la vista con terapia médica únicamente. La idea de establecer la seguridad del procedimiento quirúrgico ha obligado a los centros con mayor experiencia a compilar la información de los diversos grupos operatorios, con el fin de estandarizar

y demostrar los márgenes de calidad sobre los que se mueven. A este respecto los estudios randomizados relacionados con endarterectomía brindan la base de esta evidencia médica de intervención. Por las características del estudio se analizará únicamente los datos concernientes a pacientes sintomáticos sometidos a revascularización quirúrgica.

### ***8.1.1 Procedimiento quirúrgico:***

El procedimiento suele llevarse a cabo bajo anestesia general, aunque se han reportado muy buenos resultados con el uso de anestesia regional. Las principales metas del manejo de la anestesia es mantener un adecuado flujo de perfusión cerebral y miocárdica, y la presión arterial debe mantenerse discretamente por encima de la presión arterial de vigilia del paciente, el procedimiento a continuación descrito corresponde al utilizado por la mayoría de los centros, particularmente el utilizado en el Instituto de Neurociencias de New Jersey (Brisman et al, 2007).

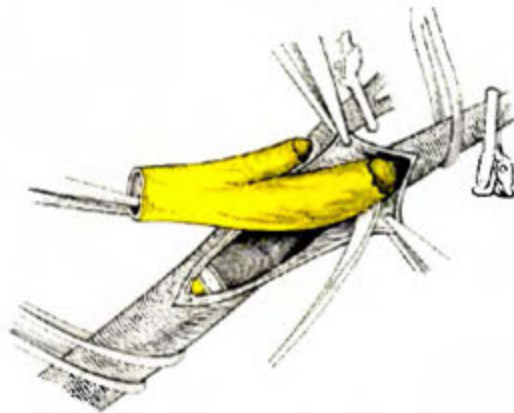
Se coloca al paciente en decúbito supino con la mandíbula desviada contrario al lado de la cirugía; se prefiere que el cuello tenga una discreta extensión y facilite el abordaje hasta la bifurcación carotídea que queda más expuesta. El procedimiento se realiza con una lupa de magnificación y una luz portátil. Se realiza una incisión perpendicular al borde anterior del músculo esternocleidomastoideo, desplazándose posteriormente hacia el proceso mastoideo 1 cm por debajo del ángulo mandibular; esto permite una exposición distal de la carótida interna sin daño a la rama mandibular del nervio facial. Es importante los esfuerzos para identificar y proteger el nervio auricular mayor en el margen superior de la incisión. Se recomienda meticolosa hemostasia durante el procedimiento utilizando un cauterio bipolar. Al incidir el platismo se continúa la disección cerca del borde medial del esternocleidomastoideo; a este punto el ansa cervicalis usualmente se visualiza.

Anexo al esternocleidomastoideo se encuentra la vena yugular. La rama facial común de la misma se dirige medialmente, y es doblemente ligada y dirigida suavemente hacia lateral. En este punto es posible palpar la arteria carótida y visualizar la cobertura carotídea. Antes de manipular la carótida en la región de la bifurcación, se instila xilocaína al 2% sin epinefrina en el seno carotídeo, y en el curso del nervio de Hering para minimizar la bradicardia e hipotensión que resulta de la estimulación de estas estructuras. La vaina carotídea se abre inferiormente recorriendo la superficie anterior al nivel del músculo omohioideo. Antes de

continuar disecando, se realiza control proximal de la arteria carótida común, con cuidado de lesionar al nervio vago. Con proyección superior, la arteria tiroidea superior, la carótida externa e interna se pueden visualizar.

Ahora se continúa la disección distalmente siguiendo la carótida interna. Se debe seguir un cuidado extremo para identificar el nervio hipogloso. La disección se debe llevar al menos 1 cm distal al final de la placa para permitir extensión a la pared posterior, y la colocación de un puente si fuera necesario. Se procede a colocar un torniquete de Rummel en la carótida interna y común; se completa la disección alrededor de la arteria carótida externa y superiormente a la arteria tiroidea. En este momento se le indica al anestesiólogo aplicar 100U/kg de heparina intravenosa como bolo. El tubo puente se llena con solución fisiológica heparinizada y sellada para asegurarse que no hayan burbujas intraluminales.

Se pinza la carótida interna de primero, luego la carótida común, la carótida externa y la tiroidea superior (clips de aneurismas u otros dispositivos). Se inicia una arteriotomía cerca de 1 cm proximal a la bifurcación en la línea media de la carótida común. La incisión se lleva en la pared de la arteria hasta que se encuentra la placa. En algunos centros, se vigila en este punto la actividad electroencefalográfica o de doppler transcraneal. Si no hay cambios significativos, se continúa la disección de la placa con un disector Penfield número 4 y se completa la arteriotomía con una tijera de Potts (ver figura 15).



**Figura 15.** Endarterectomía carotídea. La placa ha sido separada de la pared de la carótida común y externa y ahora está siendo removida de la carótida interna (Tomado de Brisman et al, 2007)

Se sugiere que la arteriotomía se extienda a lo largo de la línea media anterior de la carótida interna hasta que la íntima normal por debajo de la placa se logre observar.

Se realiza disección circunferencial de la placa en el extremo final y se coloca una pinza curva entre la placa y la pared arterial, mientras se incide la placa, hasta que se libere de la pared (figura 16). Una parte crítica de la disección corresponde a la unión distal de la placa a la íntima normal de la carótida interna. Con disección cuidadosa y tracción proximal de la placa, usualmente la misma se rompe de su unión distal, dejando una íntima normal adherente y firme. Si la íntima en este sitio no es adherente, podría ser resecada, o menos común unida a la pared arterial con una sutura 6-0.

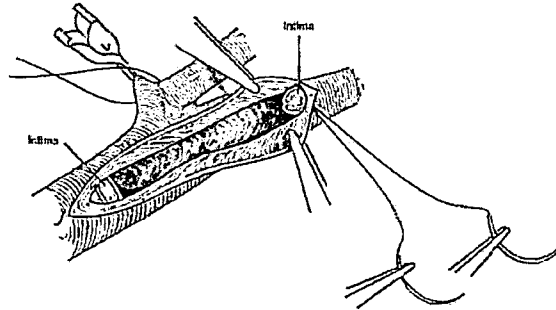


Figura 16. Endarterectomía carotídea, cierre de arteriotomía. Cierre con sutura 6-0 de prolina y colocada al final distal de la arteriotomía, uniendo las capas íntimas y de la pared en ambos lados (Tomado de Brisman et al, 2007)

Una vez que la placa ha sido removida, la superficie luminal se inspecciona cuidadosamente mientras se irriga continuamente con solución heparinizada. En esta fase si existen pequeñas adherencias de trombo residual, deben ser removidas para crear un lumen liso. Posteriormente la arteriotomía es cerrada con una sutura 6-0 de distal a proximal, con cuidado de aproximación simétrica para evitar la creación de estenosis residual estructural. Muy cerca del final de la arteriotomía, se libera el pinzamiento brevemente, para evaluar si el flujo establece un llenado normal o si hay alguna ruptura residual. Si no hay ninguna alteración, los pinzamientos son removidos en orden específico; carótida externa, carótida común y carótida interna. Esto establece que cualquier material embolígeno migra inicialmente a la circulación de la carótida externa. se cubre la arteriotomía con celulosa oxidada y ligeramente se presiona con una esponja cerca de 1 minuto, se vigila hemostasia meticulosa, y ocasionalmente se deja un drenaje pequeño en la superficie quirúrgica.

El monitoreo intraoperatorio provee una evaluación del flujo cerebral durante la cirugía, y podría facilitar la decisión de colocar un shunt durante el pinzamiento.

Los cambios en el electroencefalograma sugestivos de compromiso distal (disminución o aumento en las frecuencias y/o disminución en amplitud); si estos cambios persisten por más de 60-90 segundos, la arteriotomía se extiende a través de la placa.

Todos los pacientes deberían ser observados en una unidad de cuidado intensivo por al menos 4-6 horas posterior al procedimiento con valoraciones neurológicas secuenciales, control estricto de la presión arterial continuo. El uso de aspirina se continua inmediatamente posterior al procedimiento y en pacientes estables, el egreso se puede dar al día siguiente del mismo (Brisman et al, 2007).

### *8.1.2 Estudios randomizados en endarterectomía carotídea*

La consideración en términos de optimización terapéutica ha de ser generada a partir de la evidencia de estudios, que han demostrado condiciones idóneas para ofrecer al paciente respuestas terapéuticas accesibles y que le generen beneficio en su calidad de vida, así como disminución en el impacto de una patología subyacente, y la amalgama de elementos que la potencian.

Uno de los estudios pivotes en el análisis de la respuesta a la revascularización en pacientes sintomáticos fue el estudio NASCET, cuyo reporte fue emitido en 1991. Este estudio fue diseñado para probar la hipótesis de que pacientes sintomáticos ya sea con ICT o ictus leve, así como 30-99% de estenosis en la carótida ipsilateral, podrían tener menor cantidad de ictus posterior a la aplicación de endarterectomía con manejo médico, que los que fueron sólo sometidos a manejo médico único (Ferguson et al, 1999). La randomización fue estratificada de acuerdo al grado de estenosis. La categoría con estenosis de alto grado fue medida con un 70-99% de oclusión por angiografía, mientras que la categoría de bajo grado era con estenosis de un 30-69%. Este estudio fue detenido para el brazo de pacientes con estenosis de alto grado posterior a 18 meses debido a un beneficio significativo con la endarterectomía (Ferguson et al, 1999). En los 328 pacientes asignados al grupo quirúrgico, el riesgo acumulativo de ictus ipsilateral al lado de la lesión carotídea es de un 9%; en el caso de los pacientes sometidos únicamente a terapia médica sola, el riesgo acumulativo de ictus ipsilateral a dos años era de un 26% (reducción de riesgo absoluto de un 17% a favor de la opción quirúrgica).

Subsecuentemente, los investigadores de NASCET demostraron adicionalmente un beneficio de la endarterectomía en los pacientes con estenosis

entre un 50-69%, pero no para aquellos con valores inferiores a 50%. Entre los pacientes del grupo quirúrgico con estenosis del 50-69%, la tasa de mortalidad operatoria o ictus fue de un 6,7% a los 30 días. A través del seguimiento a largo plazo, la tasa de ictus ipsilateral, incluyendo de eventos perioperatorios, fue de 15,7% a los 5 años comparado con 22% para los pacientes manejados sólo con terapia médica, lo que quiere que decir que aproximadamente 15 pacientes debían ser endarterectomizados para prevenir 1 ictus en el rango de 5 años (NNT = 77 pacientes/año) (Ferguson et al, 1999).

Continuando con los estudios pivote, el ECST fue llevado a cabo en épocas similares al NASCET, con una muestra de 2518 pacientes randomizados en un período de 10 años, con un promedio de seguimiento a 3 años (Rothwell et al, 1999). Los pacientes fueron estratificados en 3 categorías que correspondían a estenosis leve (10-29%), moderada (30-69%) y severa (70-99%), con un patrón de medición diferente (el lumen mínimo residual en la zona de estenosis fue comparado con el diámetro estimado del bulbo carotídeo (ver figura 11). Este estudio demostró un beneficio altamente significativo para pacientes con estenosis severa, pero no en los que tenían estenosis leve. Al comparar el método de medición ECST vs NASCET, no se demostró beneficio para los pacientes operados con una estenosis de un 50-69% por encima del tratamiento médico (Rothwell et al, 1999).

Un estudio llevado a cabo en la población de veteranos, el Veterans Affairs Cooperative Study (VACS), el cual fue detenido posterior a que 189 pacientes con estenosis sintomática habían sido randomizados a cirugía más medicación vs manejo médico (Mayberg et al, 1991). En el momento del primer corte a los 11,9 meses, 7.7% de los pacientes que fueron asignados al brazo quirúrgico experimentaron un nuevo ictus, muerte o ICT comparada con un 19,4% del brazo de terapia médica única. A pesar del pequeño número de pacientes y el corto período de seguimiento, esta diferencia demostró evidencia significativa. En la tabla 10 se puede observar en resumen algunos de los estudios relacionados con endarterectomía sola, y comparada contra angioplastia.

El análisis sumatorio de estos estudios, con más de 3000 pacientes sintomáticos demostraron una tasa de ictus y muerte a los 30 días de 7,1% posterior a endarterectomía carotídea (Brott et al, 2011; Rothwell et al, 2003), esto debe analizarse a la luz de la diferencia de los métodos de medición de la zona de estenosis y su severidad.

**Tabla 10.** Estudios de revascularización carotídea en enfermedad sintomática para endarterectomía y angioplastia.

Estudio	Criterio inclusión	Tiempo	Muestra	Meta	Resultados
European Carotid surgery trial (ECST)	0-99% estenosis por angiografía	5 años	22000 pacientes	Ictus ipsilateral	Beneficio quirúrgico para estenosis severa
North American symptomatic carotid endarterectomy trial (NASCET)	30-99% por angiografía	5 años	659 pacientes terminado premat.	ictus ipsilateral, muerte por ictus o muerte <30 días post (randomizado)	Beneficio quirúrgico para estenosis severa
Veterans administration symptomatic stenosis trial (VASST)	50-99% por angiografía	3 años	193 pacientes terminado premat.	ictus ipsilateral o ICT crescendo; muerte < 30d post	Beneficio quirúrgico para estenosis > 50%
Stent-Protected angioplasty vs carotid endarterectomy (SPACE)	mayor o igual a 70% estenosis por US	2 años	1214 (613 cx / 601 angio)	ictus ipsilateral, muerte por ictus	Ictus recurrente similar en ambos, reestenosis > angioplastia
Stent and angioplasty with protection for patients at high risk for endarterectomy (SAPPHIRE)	> 50% estenosis por US y al menos 1 criterio de alto riesgo quirúrgico	1 año	334 pacientes	ictus, muerte acumulativa, infarto miocardio o muerte en 30 d postqx o ictus ipsilateral a 1 año	angioplastia no es inferior a la endarterectomía
Carotid revascularization endarterectomy vs stent trial (CREST)	mayor o igual a 50% estenosis por US	4 años	2502 pacientes	ictus, muerte o infarto postqx	angioplastia no inferior a endarterectomía, pero más ictus en angioplastia
Carotid occlusion surgery study (COSS)	carótida interna sintomática y aumento de la fracción de extracción de O <sub>2</sub>	2 años	372 pacientes	ictus ipsilateral en 2 años de seguimiento o ictus a 40 d de ingresar al estudio	no hubo beneficio general en ictus ipsilateral post bypass

(Adaptado de Brisman et al, 2007)

Un elemento interesante resulta en el hecho de que el resultado combinado de ictus fatal o severo discapacitante, ictus perioperatorio o muerte fue analizado, el beneficio de la cirugía era evidente únicamente en paciente con estenosis cercana al 80-99%. La cirugía ofrecía poco o ausente beneficio a largo plazo para pacientes con estenosis cercanas a la oclusión total, en los que el riesgo de ictus era menor en los que tenían sólo tratamiento médico vs los que tenían menor grado de estenosis severa, probablemente por el contexto de circulación colateral.



### *8.1.3 Riesgos de la endarterectomía en pacientes sintomáticos*

A pesar de las condiciones favorables demostradas con la aplicación de este procedimiento, existe una serie de complicaciones a tomar en cuenta, que deben ser comunicadas al paciente, así como previstas por el grupo quirúrgico para minimizar al máximo la posibilidad de una evolución desfavorable para el paciente. En general se han anotado condiciones como la indicación médica, características del paciente, el tiempo de la cirugía, técnica quirúrgica y obviamente experiencia del grupo quirúrgico.

Ya previamente se mencionaron algunos valores estadísticos relacionados a los principales estudios en revascularización quirúrgica. En el grupo de pacientes del ECST se anotaron 17 muertes (1%, 95% IC 0.5-1.6%) y 105 ictus no fatales cuya sintomatología duró más de 7 días (Rothwell et al, 1999). El riesgo de ictus discapacitante o fatal fue de 3%, con 19 ICT y 15 ictus menores, así como 4 muertes asociada a infarto de miocardio. En este grupo las complicaciones menores fueron parálisis de nervio craneal (6,4%; 5,3-7,7) y hematoma en sitio quirúrgico que requiriera intervención para drenaje (3,1%; 2,3-4,0).

Una revisión sistemática de todos los estudios publicados entre 1980 y el 2001 relacionados con endarterectomía carotídea en pacientes sintomáticos (Bond et al, 2004), en donde se incluyeron los puntos a evaluar de ictus y mortalidad, demostró que no hay evidencia en la última década del estudio en términos de reducción de riesgos quirúrgicos, los cuales siguen siendo comparables con las poblaciones de ECST y NASCET (ver figura 17).

Existe evidencia que establece que el riesgo quirúrgico en pacientes con estenosis sintomática difiere de acuerdo al tipo de evento presentado (Bond et al, 2003). De acuerdo la revisión de estudios de dos décadas previamente comentado, el riesgo quirúrgico fue el mismo en endarterectomía carotídea en ictus que en ICT (OR = 1.16, 0.99-1.35, p=0.08), pero si fue mayor para ICT cerebral que para eventos oculares únicos (OR=2.31, 1.72-3.12, p<0.00001, 19 estudios).

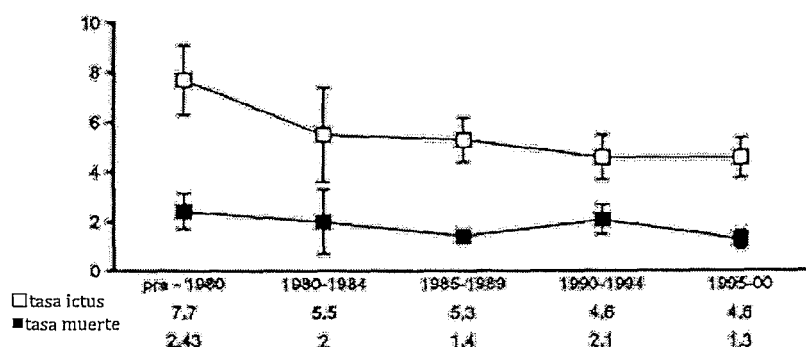


Figura 17. Tendencia en el tiempo de mortalidad operatoria e ictus relacionados con endarterectomía carotídea en pacientes con estenosis sintomática en casos publicados de series desde 1980 al 2001 (Tomado de Rothwell, 2005)

Con respecto al género se ha señalado que a partir de los resultados de las poblaciones NASCET y ECST, el beneficio de una endarterectomía disminuye en mujeres, por un mayor riesgo quirúrgico. En varios estudios comparativos los datos reportados relacionados con género y riesgo quirúrgico, la tasa de ictus quirúrgico y muerte fue cerca de un 50% más en mujeres que en hombres (1.45, IC 95% 2.1-1.6,  $p < 0.001$ ), sin embargo ha sido cuestionada la metodología de medición; otras series establecen que no hay aumento consistente del riesgo de muertes e ictus mortales, aunque sí el de ictus no fatales.

#### 8.1.4 Revascularización quirúrgica aguda

Resulta ampliamente aceptado que la endarterectomía carotídea realizada en las dos semanas a partir del episodio sintomático es benéfica, aunque previamente se establecía que la misma por lo cercano a los cambios dinámicos que se dan en la zona lesionada a nivel cerebral. El tiempo de la endarterectomía posterior al ictus aún así genera controversia, sin embargo la premura para evitar la recurrencia de un ictus en un lapso de 30 días posterior al evento categoriza esta práctica como idónea para optimizar la respuesta del paciente y disminuir el impacto de la noxa a nivel cerebral (Ferrero et al, 2010).

Rothwell et al analizaron los datos en conjunto de los estudios NASCET y ESCT con un seguimiento medio de 66 meses. 5893 pacientes fueron clasificados según el tiempo entre el evento isquémico y la realización de la endarterectomía. 20% de los pacientes fueron intervenidos dentro de las 2 semanas, 18% entre 2 y 4 ,

39% entre 4 y 12, finalmente 23% luego de las 12 semanas. En relación con el tipo de ictus y el tiempo de realización de la cirugía no hubo diferencia significativa ( $p=0.34$ ). El riesgo de ictus ipsilateral, cualquier ictus o ictus discapacitante en el grupo de tratamiento médico se reduce con el paso del tiempo (Rothwell et al, 2004).

El beneficio de la endarterectomía se reduce con el retraso de la cirugía, en pacientes con estenosis carotídea  $> 70\%$ ; su riesgo relativo a 5 años para ictus ipsilateral y muerte perioperatorio en pacientes operados dentro de las dos semanas fue de 30,2% (número necesario a tratar/NNT = 3), entre las 2 y 4 semanas 15% (NNT = 6), luego de las 4 semanas y el NNT fue de 9. En los pacientes con estenosis entre 50 – 69% solo se observó beneficio en aquellos intervenidos dentro de las 2 semanas (NNT=7). (Rothwell et al, 2004; Bond et al, 2003).

**CAPITULO II**  
**PROTOCOLO DE ESTUDIO**

## PROTOCOLO DE ESTUDIO

### 1. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

#### 1.1 Interrogante a estudiar

¿Cuál es la evolución de clínica de los pacientes con enfermedad carotídea sintomática, sometidos a endarterectomía carotídea temprana vs tardía aguda en el Hospital Rafael A. Calderón Guardia en el período de estudio (2 años)?

#### 1.2 Población (características)

- 1- Personas de ambos sexos, de cualquier edad y etnia, con diagnóstico clínico inicial de enfermedad carotídea sintomática que fueron sometidos a endarterectomía
- 2- Personas de ambos sexos, de cualquier edad y etnia con diagnóstico clínico inicial de enfermedad carotídea sintomática y evolución del cuadro menor a 14 días
- 3- Personas de ambos sexos, de cualquier edad y etnia con diagnóstico clínico inicial de enfermedad carotídea sintomática y evolución del cuadro mayor a 14 días

#### 1.3 Objeto de estudio

*Variables Clínicas:* edad de manifestación de los síntomas, comorbilidades, género, valor de escala de NIHSS al ingreso, al egreso y al mes, tiempo de manifestación de los síntomas antes de la cirugía.

#### 1.4 Comparaciones

- 1- Se harán comparaciones entre la evolución del paciente que fue sometido a endarterectomía temprana vs el que fue sometido a endarterectomía tardía.
- 2- Se hará comparaciones entre los diversos factores de riesgo de acuerdo al grado de lesión carotídea
- 3- Se establecerán relaciones acerca de las complicaciones entre ambos grupos quirúrgicos

#### 1.5 Resultados

- a) Evaluar los resultados clínicos neurológicos postquirúrgicos, de todos los pacientes con enfermedad carotídea sintomática que fueron sometidos a endarterectomía
- b) Definir de manera comparativa la evolución de la endarterectomía carotídea temprana vs la intervención tardía
- c) Evaluar las variables a intervenir para mejorar el cuidado postquirúrgico con el fin de evitar las complicaciones.

c) Establecer un protocolo adaptado a la realidad nacional costarricense de salud, guiados por la evidencia científica validada de acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio.

## **2. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

**2.1 Objetivo General:** Describir la evolución clínica neurológica de los pacientes con enfermedad carotídea sintomática, que fueron sometidos a endarterectomía carotídea, sometidos a endarterectomía carotídea temprana vs tardía aguda en el Hospital Rafael A. Calderón Guardia C.C.S.S, entre el período del 01/06/2010 al 01/06/2012

### **2.3 Objetivos específicos:**

- 1- Identificar las características de la población de estudio desde el punto de vista social y demográfico, así como las condiciones comórbidas asociadas a la enfermedad carotídea sintomática
  
- 2- Comparar la evolución clínica neurológica entre los pacientes sometidos a endarterectomía carotídea temprana vs los sometidos a endarterectomía carotídea tardía.
  
- 3- Identificar las principales complicaciones presentadas en los grupos de estudio

## **3. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **3.1 Número total de participantes que serán enrolados en el estudio.**

Definido: pues se trata del total de pacientes que consultaron con el diagnóstico de enfermedad carotídea sintomática, definida por isquemia cerebral transitoria o un evento vascular cerebral isquémico que consultaron en el período de tiempo establecido, y fueron candidatos a endarterectomía carotídea en el Hospital Rafael A. Calderón Guardia.

### **3.2 Criterios de inclusión de los participantes:**

- a) **Rango de edad:** Población adulta: mayores de 18 años. Justificación: corresponde al grupo etáreo que consulta a los servicios de atención del Hospital Rafael A. Calderón Guardia
- b) **Género de los participantes:** hombres y mujeres. Justificación: La enfermedad carotídea puede afectar a ambos géneros.
- c) **Etnia de los participantes:** de cualquier origen étnico
- d) **Correlación clínica:** pacientes en los que se defina relación entre el territorio carotídeo afectado y la correlación neurológica del déficit presentado.
- e) **Condición clínica neurológica al ingreso:** pacientes sintomáticos que presenten una escala de NIHSS inferior a 22 puntos al ingreso.
- f) **Condición clínica funcional previo al evento:** pacientes que presenten una escala funcional de Rankin inferior a 5 puntos al ingreso.
- g) **Inclusión de grupos especiales o participantes vulnerables:** N/A
- h) **Pruebas de laboratorio y Gabinete:** Ultrasonido carotídeo que demuestre estenosis mayor a un 60% en el territorio clínico concomitante. Tomografía Axial Computarizada que demuestre zona de isquemia menor a un tercio del territorio de la arteria cerebral media concomitante o escala de ASPECTS mayor a 7 puntos.
- i) **Otros:** pacientes con angiografía que demuestre estenosis mayor al 60% de la carótida sintomática. Pacientes con angiografía que demuestre estenosis mayor al 60% de la carótida sintomática. Pacientes asintomáticos con alto riesgo de embolismo carotídeo (placa ulcerada reciente e irregular o trombo móvil)

### 3.3 Criterios de exclusión de los participantes

- a) **Correlación clínica:** pacientes con enfermedad carotídea estenosante asintomática.
- b) **Correlación clínica neurológica al ingreso:** pacientes sintomáticos que presenten una escala de NIHSS superior a 22 puntos al ingreso.
- c) **Condición clínica funcional previo al evento:** pacientes que presenten una escala funcional de Rankin superior a 5 puntos al ingreso
- d) **Pruebas de laboratorio y Gabinete:** Ultrasonido carotídeo que demuestre estenosis menor a un 60% en el territorio clínico concomitante, o ultrasonido carotídeo que demuestre oclusión total organizada de la carótida concomitante. Tomografía Axial Computarizada que demuestre zona de isquemia mayor a un tercio del territorio de la arteria cerebral media concomitante o escala de ASPECTS menor a 7 puntos.
- e) **Riesgo quirúrgico:** pacientes con riesgo prequirúrgico de muerte o ictus sea mayor al 6% y la expectativa de vida sea menor a 5 años.
- f) **Condiciones anatómicas:** pacientes con imposibilidad de acceso quirúrgico convencional por limitaciones anatómicas (variantes, efecto de radioterapia, cirugía previa, malformaciones) de acuerdo al criterio del cirujano.

#### 4. DISEÑO Y PROCEDIMIENTOS:

4.1 Cronograma del estudio: de 01 de junio de 2010 a el 01 de junio de 2012 (2 años)

**Tabla 11.** Planificación del cronograma de actividades de investigación

Actividades	Fecha inicial	Fecha final
Diseño de base de datos para información clínica y hoja recolectora de datos	Diciembre 2011	Enero 2012
Revisión de expedientes clínicos	Enero 2012	Junio 2012
Tabulación de hallazgos clínicos y análisis estadístico	Junio 2012	Agosto 2012
Informes de avance de la investigación	Abril, julio, agosto, octubre 2012	
Presentación del informe final	Noviembre - Diciembre 2012	

#### 5. EVALUACIÓN DEL RIESGO / BENEFICIO DE LA INVESTIGACIÓN:

##### 5.1 Riesgos potenciales

**Durante la entrevista:** sensación de incomodidad que pueden sentir algunas personas al hacerseles preguntas con aspectos de corte personal.

**Durante el examen físico:** en función de la limitación del paciente al ser evaluado por su déficit residual y el estrés psicológico que esto puede generar en el paciente. Estas actividades son realizadas por los médicos que evalúan y dan seguimiento al caso del paciente.

**Ruptura de la confidencialidad:** Al ser un estudio observacional podría darse la ruptura de la confidencialidad de la información recolectada.

##### 5.2 Clasificación de riesgo

Riesgo Mínimo

##### 5.3 Parámetros de seguridad y eficacia

Declaro que se tomarán todas las medidas que sean necesarias para proteger a los participantes de daño y minimizar cualquier riesgo o molestia potencial. Si existe evidencia de un evento adverso el participante será retirado del estudio.

##### 5.4 Plan de monitoreo de datos

El estudio será monitorizado a través de la presentación de informes al CLOBI del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, con el fin de garantizar la seguridad de los participantes, la validez y la integridad de la información recopilada

##### 5.5 Potenciales Beneficios para el participante y para la sociedad



**Para el participante y su familia:**

- El sujeto conocerá la causa de la enfermedad que lo afecta, al igual que le permitirá saber cual es el resultado clínico de la cirugía que le fue practicada.
- Con el adecuado conocimiento de la patología, el paciente podrá seguir de manera más estricta, las recomendaciones para prevención secundaria, al igual que un apego adecuado al tratamiento médico y al seguimiento clínico como paciente ambulatorio.
- La información obtenida para el paciente y su familia, generará facilidad para obtener elementos de ayuda en el manejo del paciente en el hogar y la colaboración respectiva para la asistencia médica de su control posterior.

**Para la sociedad:**

- Por medio de este estudio, se podrá estimar la prevalencia de esta condición en el centro de atención hospitalario.
- Permitirá fortalecer los protocolos de acción del Servicio de Neurología y Unidad Neurovascular, para mejorar la atención de pacientes que ingresan con esta patología y su evolución postquirúrgica.
- Los investigadores aprenderán más acerca de la relación entre los factores pre, trans y postoperatorios que se pueden relacionar con las complicaciones usuales.

**5.6 Descripción de alternativas terapéuticas**

**Quirúrgico:** Protocolo de angioplastia con o sin stent carotídeo, el cual no es abordado en esta investigación.

**Médico:** para aquellos pacientes que no son tributarios a abordaje quirúrgico de ningún tipo, se optimizará el tratamiento médico de acuerdo a las recomendaciones bibliográficas citadas.

**5.7 Balance del riesgo / beneficio**

En muchas ocasiones el balance entre beneficios y riesgos se valora de forma distinta por cada persona. El paciente tiene la oportunidad de valorar los pros y contras de someterse a una intervención, una vez provista la información adecuada.

En el caso particular de la investigación, se obtiene información del expediente médico de aquellos pacientes que ya fueron sometidos a endarterectomía carotídea, previo consentimiento informado del grupo de médicos tratantes involucrados en su caso. No hay intervención en la decisión del paciente, únicamente una observación pasiva de los resultados retrospectivos obtenidos

El riesgo del estudio en general es mínimo en el contexto de la casi ausente intervención con el grupo de pacientes, por ende no va a presentar ningún riesgo adicional para el paciente.

**5.8 Eventos adversos**

En la revisión de la información clínica del expediente, no implica la generación de eventos adversos para el paciente.

## 6. CONSIDERACIONES ESTADISTICAS

### 6.1. Variables del estudio

Variables Clínicas: edad de manifestación de los síntomas, comorbilidades, género, valor de escala de NIHSS al ingreso, al egreso, y al mes, tiempo de manifestación de los síntomas antes de la cirugía.

### 6.2. Métodos para el análisis de los datos

Para el análisis de los datos se utilizarán:

Paquete estadístico: SPSS

Pruebas:

- Análisis de Regresión lineal para analizar la relación entre el tiempo de abordaje de la endarterectomía y la evolución postquirúrgica. Con un nivel de significancia del 95%.
- Evaluación de porcentajes comparados mediante prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher (si lo amerita)

### 6.3. Cálculo del tamaño muestral

Como ya se mencionó anteriormente, por tratarse de pacientes elegidos por el grupo de médicos tratante, para la intervención quirúrgica, se tomará el total de la muestra que cumpla con los criterios de selección.

## 7. IDENTIFICACIÓN DE PARTICIPANTES, RECLUTAMIENTO Y CONSENTIMIENTO:

### 7.1 Método de identificación y enrolamiento

La identificación de los participantes participantes se realizará mediante la indagación de las bases de datos del Hospital Rafael A. Calderón Guardia (estadística, informática y archivo clínico), lo cual podrá proveer información sobre pacientes que han sido sometidos a endarterectomía carotídea en el período comprendido de estudio. En caso excepcional el paciente podría ser contactado por el investigador en caso de no contar aún con la valoración clínica, en el período de un mes postoperatorio para evaluar la condición clínica neurológica residual.

Además, se captarán los pacientes que durante su internamiento sean tributarios al procedimiento de acuerdo al criterio de médicos tratantes, con la información contenida en el expediente médico. No hay intervención directa con el paciente o su manejo médico/quirúrgico.

No hay solicitud de consentimiento informado para recabar la información, pues se trata de una revisión de expedientes clínicos. El paciente al ser sometido al procedimiento quirúrgico se le aplica el consentimiento propio del acto quirúrgico.

#### 7.2 Protocolos paralelos

No se tiene conocimiento de ningún protocolo paralelo

#### 7.3 Competencia del participante

No hay competencia del paciente con forma alguna de consentimiento pues se trata de revisión documental de expedientes.

### 8. CONTROL DE CALIDAD DEL ESTUDIO

El presente estudio fue aprobado en sesión ordinaria de CLOBI del Hospital Rafael A. Calderón Guardia, con el número de sesión SABI/CLOBI 30-2012, con fecha de expiración de la recomendación al 19 de julio de 2013.

Para verificar que el desarrollo del estudio se realice en apego estricto a lo establecido en el protocolo de investigación, así como la integridad y veracidad de los datos recolectados como parte del estudio, este será monitorizado a través de la presentación de informes al Comité Local de Bioética (CLOBI) del Hospital Rafael A. Calderón Guardia.

Estarán autorizados para realizar visitas de monitoreo de datos y auditorías: el CLOBI del Hospital Rafael A. Calderón Guardia y el CLOBI del CENDEISS.

### 9. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS:

En la presente investigación se han considerado y se respetarán durante el transcurso de la misma, los principios de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia, cuya definición se entiende tal y como los define el “Reglamento para la investigación biomédica en los servicios asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social”.

#### 1. Principio de autonomía

La participación en este estudio es voluntaria. Se le indicará al paciente que tiene el derecho de negarse a participar o a discontinuar su participación en cualquier momento.

#### 2. Principio de justicia

Se dará un trato igualitario, y habrá imparcialidad en la distribución de cuidados y recursos, beneficios y de riesgos. Además el paciente no perderá ningún derecho legal por firmar el consentimiento informado. Las decisiones que

tome el paciente con respecto a su participación no afectarán la calidad de la atención médica (o de otra índole) que requiera.

### 3. Principio de beneficencia

El fin último de esta investigación es procurar beneficios al paciente, buscar el máximo bien para su vida y su salud. Queremos contribuir a lograr una mejor clasificación clínica de estos pacientes, para que reciban la atención médica más adecuada según su condición. Asimismo también se verán beneficiados sus familiares, porque podrían conocer su condición de portador y las implicaciones que esto puede tener en sus descendientes.

Este tipo de estudios además permite establecer las características de calidad del centro de atención con el fin de generar la atención de calidad, con prácticas basadas en evidencia clínica de peso para su ejecución. Además con respecto a este principio, reforzamos la obligación moral de transferir tecnologías a nuestro país con el fin de mejorar la calidad de vida de muchos pacientes y satisfacer sus necesidades de diagnóstico seguro y confiable.

### 4. Principio de no maleficencia

Los investigadores del estudio están obligados a no hacer daño a los pacientes del estudio, respetando la integridad física y psicológica de la vida humana. El riesgo que tienen los pacientes de participar en este estudio es mínimo como se mencionó anteriormente.

**CAPÍTULO III**  
**MATERIALES Y MÉTODOS**

## MATERIALES Y METODOS

### 1. Diseño del estudio y generación de los grupos de comparación:

El presente estudio tiene un diseño observacional poblacional y descriptivo de los pacientes que han consultado con datos clínicos sugestivos de una lesión carotídea sintomática, y que ha sido sometidos a endarterectomía carotídea en el período comprendido entre el 01/06/2010 al 01/06/2012, en el Hospital Rafael A. Calderón Guardia. Los participantes serán clasificados en grupos de pacientes intervenidos de manera aguda (antes de los primeros 14 días) y tardíos (> 14 días) posterior al evento. No hay asignación aleatoria, ya que se trabajará con el total de la muestra de pacientes operados, por lo que no hay randomización de la muestra.

### 2. Recolección de datos

Se recabó la información a partir de la base de datos del Servicio de Neurología y del Departamento de Estadística del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, sobre pacientes que fueron sometidos a endarterectomía carotídea en el período de estudio establecido, y de manera secuencial se aplicaron los criterios de exclusión para estandarizar la muestra. Esto dará una idea acerca del total de procedimientos anuales que se realizan en el Centro en estudio, al igual que las características generales de la población estudiada. Con este conocimiento previo, se realizó una revisión de los expedientes donde, además de obtener la información clínica, se obtuvo la información de contacto del paciente.

El investigador, contactó a los pacientes en caso que no tenían una cita de control, posterior al mes del procedimiento quirúrgico, con el fin de evaluar la condición clínica general y el valor residual de la escala NIHSS en el paciente por parte del médico neurólogo tratante. La aplicación de la hoja recolectora a los expedientes que cumplían los criterios de ingreso, está supeditado por el aval de la Coordinación del CLOBI del Hospital Rafael A. Calderón Guardia. Con la información obtenida del expediente médico, se procedió a completar la hoja recolectora sobre información clínica (el investigador revisará los expedientes y manejará todo lo referente a la información clínica).

La búsqueda de pacientes en el Departamento de Computo incluyó la selección mediante una herramienta de búsqueda electrónica de los archivos de record quirúrgico. El explorador mediante el criterio de "endarterectomía carotídea" arrojó 61 resultados para el período comprendido entre el 01 de junio de 2010 y el 01 de junio de 2012.

Posterior a la solicitud formal al Departamento de Archivo, previa lista facilitada por el Departamento de Computo del hospital, se procedió a la revisión de los expedientes y la aplicación de la hoja recolectora con cada expediente (archivo del investigador, con orden secuencial). La aplicación de los criterios de inclusión permitió y exclusión purificó la lista final a 54 pacientes. 5 pacientes fueron excluidos de la lista debido a que eran pacientes asintomáticos, 2 debido a que salían del período de estudio (operados en el 2009).

El proceso de recolección no ameritó consentimiento informado, ya que los datos se tomarán de los expedientes clínicos, de pacientes que ya han sido intervenidos de acuerdo al criterio clínico de los médicos tratantes.

Posterior a la recolección de los datos y su tabulación respectiva, se realizó una evaluación rápida de la muestra de estudio, con el fin de establecer la población de trabajo, y definir si existe alguna tendencia, para posteriormente objetivar el análisis estadístico y poder evidenciar si hay relaciones de importancia.

Corresponde a un análisis retrospectivo, ya que se analizan expedientes operados en el rango de estudio, aunque cercanos al final del mismo, algunos pacientes podrían tener algún componente de prospectividad, al evaluar el seguimiento a 1 año de esta misma población. No hay aleatorización de la muestra y la inclusión es total de todos los pacientes que cumplen los criterios de ingreso.

### **3. Mecanismos para la recolección de datos:**

-Hoja recolectora: la misma está compuesta de las variables principales a analizar (ver Anexo 2). El llenado de la misma corresponde únicamente a los datos que se puedan obtener directamente del expediente médico, y no amerita interacción directa con el paciente.

-Entrevista: aplica únicamente para aquellos pacientes que se captan aún en el internamiento de su procedimiento quirúrgico, sin embargo la información se obtendrá del expediente clínico, y no se mediará interacción con el paciente por parte del investigador, únicamente de los médicos tratantes

-Registro de citas posteriores en caso de que el paciente aún no haya tenido su cita de control postquirúrgica.

### **4. Análisis de datos e interpretación:**

La evaluación de datos implica la observación de absolutos y porcentajes; fueron comparados mediante la prueba de  $\chi^2$  cuadrado o prueba exacta de Fisher de ser necesario.

Adicionalmente se aplicó análisis de regresión lineal para analizar la relación entre el tiempo de abordaje de la endarterectomía y la evolución postquirúrgica. Con un nivel de significancia del 95%.

### **Listado de los valores de referencia de todos los exámenes**

Para los exámenes clínicos no hay valores de referencia, pues en muchos casos lo que se busca es únicamente la presencia/ausencia de un signo particular.

Para los exámenes de gabinete se procederá a tomar los valores reportados por el estudio ultrasonográfico en términos grado de estenosis y características de la placa. Lo concerniente al estudio tomográfico cerebral al reporte escrito anotado en el expediente

### **Almacenaje de datos y confidencialidad**

Los datos que se generan de la investigación serán almacenados en archivos digitales con claves de acceso, los cuales podrán ser consultados únicamente por el investigador participante del estudio. Estos archivos estarán en la computadora personal del mismo, con un respaldo en la computadora del Servicio de Neurología del Hospital Calderón Guardia. Además, la información como los formularios de entrevistas y fichas clínicas que llenan los médicos, se mantendrá en un archivo bajo llave, en el archivo personal del investigador y son de acceso restringido. Las personas que tendrán acceso a la información recopilada son el investigador y el tutor del estudio. Cuando el estudio finalice, la información recopilada en los archivos digitales y los formularios serán almacenados por un período de cinco años y después de ese periodo, toda la información que asocie la información clínica con un determinado paciente, será destruida.



**CAPÍTULO IV**  
**RESULTADOS**

## RESULTADOS

### 1. Resultados poblacionales

Se obtuvo una muestra depurada de 54 individuos sometidos a endarterectomía carotídea por enfermedad sintomática, en el período del 01 de junio de 2010 al 01 de junio del 2012, en el hospital Rafael A. Calderón Guardia. La población de estudio estaba conformada por un total de 14 mujeres (25,90%), de las cuales 4 correspondían a casos de intervención aguda. Con respecto a la población masculina tenemos 40 pacientes (74,1%), con 18 dentro del conteo de sintomáticos intervenidos tempranamente. El 98,14% de la población total presentaban una dominancia diestra, y todos los pacientes tienen su domicilio en regiones de la zona de atracción del Hospital Rafael Calderón Guardia, siendo el cantón de Montes de Oca el que presentó más casos dentro de la población (12,96%), seguido de Goicoechea y Curridabat. El Valle Central concentró el mayor porcentaje de pacientes (88, 89%).

Con respecto a la edad de presentación de los síntomas al momento quirúrgico, la edad promedio para el grupo total fue de 72,39 (IC 95%: 70,13-74,65), en el contexto del total de hombres fue de 71,98 (IC 95%: 69,30-74,65), y de 73,57 años para mujeres (IC 95%: 68,81-78,33). Al evaluar el promedio de edad por grupos tenemos que en los pacientes intervenidos de manera aguda tenemos 77,1 años (IC 95%: 74,8-79,3), mientras que los intervenidos tardíamente tenían un promedio de 69,2 años (IC 95%: 66,1-72,3).

En términos del sitio quirúrgico, un 53,61% de los pacientes presentaban la carótida derecha afectada (27,7% de los agudos y 25,9% de los tardíos). El mayor porcentaje correspondía a la afectación de la carótida izquierda en pacientes no agudos (33, 34%). Los detalles se resumen en la tabla 11.

Con respecto al tabaquismo, como factor de riesgo independiente, se contabilizó un total de 31 pacientes con el antecedente positivo. De ellos un 75, 16% correspondían a pacientes intervenidos tardíamente. El mayor porcentaje de pacientes presentaba un consumo de entre 10-20 paquetes/año (66,66%), principalmente en el grupo de los pacientes intervenidos de manera tardía. Estos valores contrastan con los pacientes que llegaron a tener un consumo de más de 40 paquetes/año, en donde únicamente 5 individuos contabilizaron para esta condición en la sumatoria de ambos grupos.

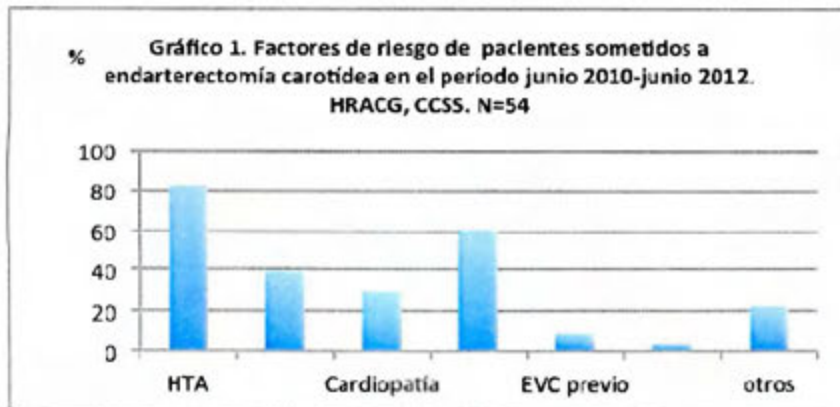
**Tabla 12.** Datos de la población general sometida a endarterectomía carotídea por enfermedad sintomática. N = 54

	Agudos (%)	No agudos (%)
No. de casos	22 (40,7)	32 (59,3)
Hombre/Mujer	18/4	22/10
Rango de edad (promedio)	77,04	69,18
Carótida afectada		
derecha	15 (27,7)	14 (25,9)
izquierda	7 (12,91)	18 (33,3)
Tabaquismo	7 (31,81)	24 (75,16)
Tiempo a cirugía (promedio)	6,36 días	199,5 días
Sintomáticos		
ICT	6 (11,1)	15 (27,7)
ictus isquémico	16 (29,6)	17 (31,5)

Fuente: Hoja recolectora del estudio endarterectomía carotídea sintomática tardía vs aguda en el HRACG, en el período del 01 de junio de 2010 a 01 de junio de 2012.

Relacionado con el tipo de abordaje quirúrgico, el mismo es el anotado en el apartado correspondiente del marco teórico. Cabe resaltar que inicialmente el procedimiento no era realizado ordinariamente con colocación de parche en el sitio de la endarterectomía, sin embargo los últimos 5 meses del estudio a todos los pacientes operados se les colocó parche. El tiempo promedio de clampeo fue de 12, 11 minutos (IC 95%: 10,2-15,4), con un tiempo mínimo de 8 minutos y un tiempo máximo de 19 minutos en el conglomerado.

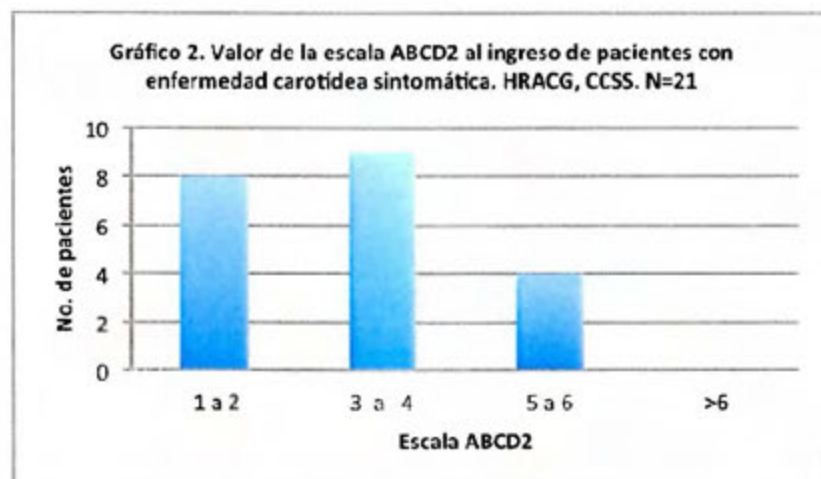
*1.1 Factores de riesgo:* se observó una alta incidencia de hipertensión arterial en la población estudiada, en donde 45 (83,33%) pacientes se encontraban en tratamiento con antihipertensivos; en segundo lugar en frecuencia la dislipidemia se presentó en 33 pacientes (61,11%), en tercer lugar diabetes mellitus fue anotada en 21 pacientes (38,88%) y 16 pacientes (29,62%) se anotaron como cardiopatas (fibrilación atrial, cardiopatía hipertensiva, isquémica o mixta). En el caso de EVC previo se documentó en 9,29% de la muestra (5 pacientes), y otras etiologías (hipotiroidismo, asma, depresión, cáncer, insuficiencia venosa, entre otras) contabilizaba para un 22,22% (ver gráfico 1). Los valores se manejaron en el contexto de valores porcentuales, para demostrar frecuencia por las características de la población.



**Fuente:** Hoja recolectora del estudio endarterectomía carotídea sintomática tardía vs aguda en el HRACG, en el periodo del 01 de junio de 2010 a 01 de junio de 2012.

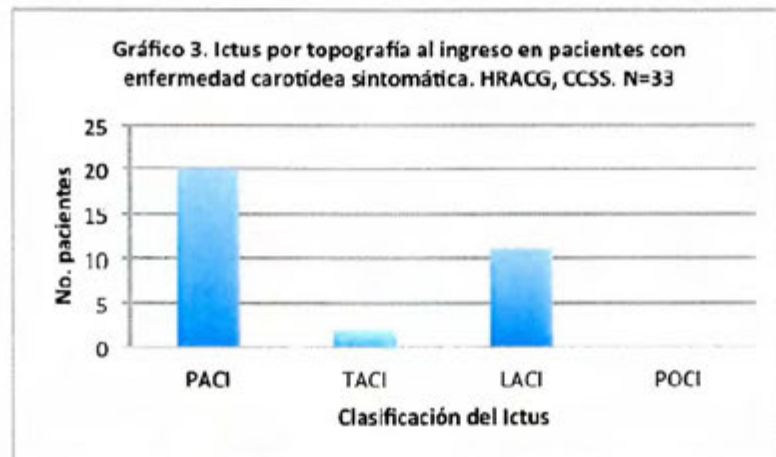
## 2. Características de la condición carotídea sintomática

En el apartado de la sintomatología de predominio en la población de estudio, 21 pacientes (38,88%) presentaron una ICT, comparativamente más significativa en el grupo de pacientes de intervención tardía (27,71%). Los pacientes que ingresaron en este contexto presentaron en promedio valores de la escala ABCD2 en rangos de 3 a 4 puntos en un 42,85% y de 1 a 2 puntos en un 38,09%. Estos valores pueden observarse con números absolutos en el gráfico 2.



**Fuente:** Hoja recolectora del estudio endarterectomía carotídea sintomática tardía vs aguda en el HRACG, en el periodo del 01 de junio de 2010 a 01 de junio de 2012.

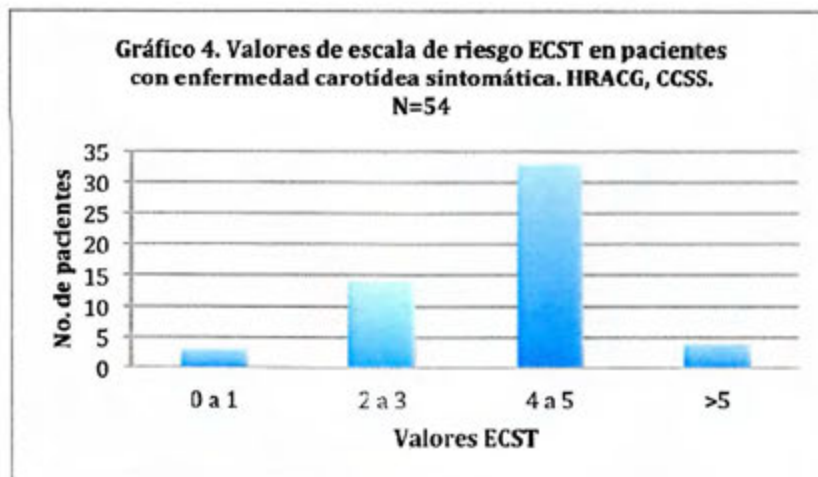
En el abordaje diagnóstico de sintomatología asociada a lesión del territorio carotídeo, el otro grupo de importancia corresponde a los pacientes que realizaron un EVC formal, estratificado de acuerdo a la Clasificación del Oxfordshire Community Stroke Project, anotado en el Anexo 3. A pesar de que la sintomatología correspondiente a la enfermedad carotídea es evaluada a nivel de territorio de la circulación anterior, se mantiene el rubro de eventos de la circulación posterior debido a que en la evolución de los pacientes, podría existir isquemia en otro territorio ajeno al del evento inicial. Al momento del ingreso los eventos parciales de la circulación anterior (20 pacientes, 60,06%) correspondió al tipo de eventos más frecuentes, seguido por eventos lacunares que se presentaron en un 33,3%, de acuerdo a lo observado en el gráfico 3.



**Fuente:** Hoja recolectora del estudio endarterectomía carotídea sintomática tardía vs aguda en el HRACG, en el periodo del 01 de junio de 2010 a 01 de junio de 2012.

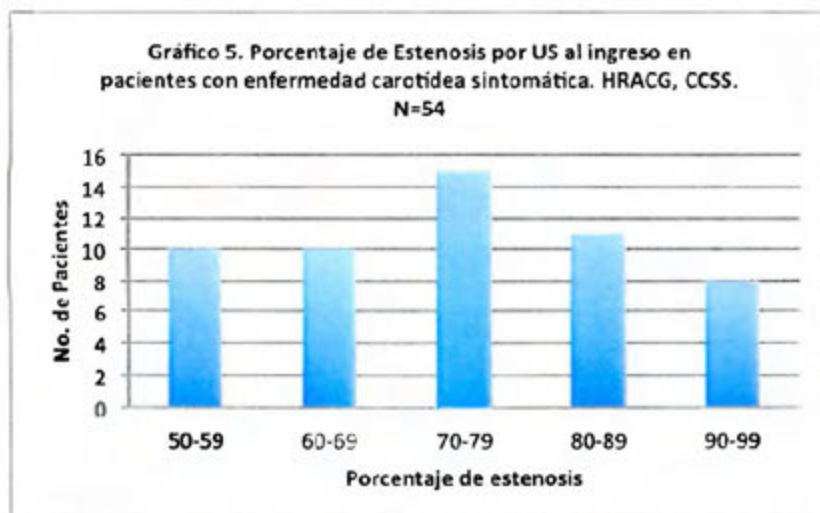
Las condiciones a evaluar para definir la premura y la justificación de elementos que logren ponderar los factores riesgo, o de un pacientes que amerita un seguimiento más estricto en varios parámetros. La escala ECST (ver tabla II, capítulo II) establece parámetros de riesgo para determinar la condición que tiene la lesión para convertirse en una noxa formal a órgano blanco. El mayor porcentaje de pacientes se encontraron en el rango de 4 a 5 puntos (33 individuos, 61,11%), lo cual los clasifica como territorios carotídeos de alto riesgo, mientras que sólo un 7,43% (4 individuos) se encontraron dentro del rango de pacientes de muy alto riesgo. Estos puntajes se obtuvieron al momento de la consulta del paciente, no

necesariamente establecidos al momento del evento, puesto que los pacientes de intervención tardía algunos no se tenía los datos al momento de la consulta o no estaban anotados en el expediente. Los datos se pueden observar de manera objetiva en el gráfico 4.



**Fuente:** Hoja recolectora del estudio endarterectomía carotídea sintomática tardía vs aguda en el HRACG, en el período del 01 de junio de 2010 a 01 de junio de 2012.

En la evaluación del territorio carotídeo el estudio no invasivo realizado para establecer el grado de lesión con sus características propias (grado de estenosis, morfología de placa, localización, extensión, condiciones hemodinámicas) fue el ultrasonido doppler convencional, con los criterios de evaluación de un solo evaluador. Los estudios control postquirúrgicos al egreso y al mes también corresponden a la valoración del mismo evaluador. De acuerdo a los criterios anotados previamente en el capítulo II, la clasificación del grado de estenosis se tomó a partir de los cambios en la velocidad de flujo en el sitio de estenosis, así como en la región pre-estenótica. La intervención de los pacientes se llevó a cabo siendo el mayor porcentaje de estenosis documentado el rango de un 70-79%, lo cual correspondía a un 27, 77% (15 individuos). Los pacientes con estenosis en el rango de 50-59% y de 60-69% correspondían a un 18,51% (10 individuos) respectivamente, y 14% (8 pacientes) presentaban estenosis en el rango de 90-99%. La diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa. Los valores absolutos de esta estructura de estenosis se pueden observar en el gráfico 5.



**Fuente:** Hoja recolectora del estudio endarterectomía carotídea sintomática tardía vs aguda en el HRACG, en el período del 01 de junio de 2010 a 01 de junio de 2012.

### 3. Resultados de intervención

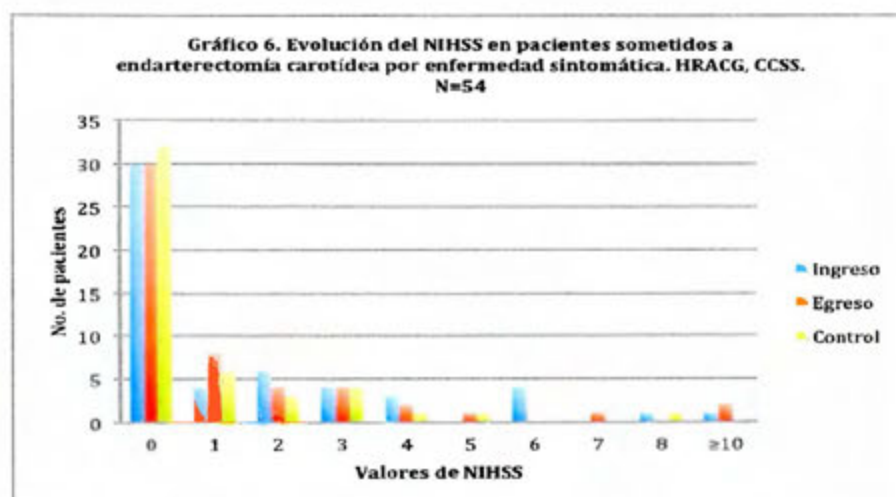
Los parámetros de medición como resultado de la revascularización quirúrgica corresponden a mortalidad perioperatoria y en los primeros 30 días, ictus postquirúrgico (evento formal o empeoramiento del evento previo, definido como un aumento del valor de la escala NIHSS pre-quirúrgica) y porcentaje de complicaciones.

Con respecto al primer punto se registró en la población de estudio una mortalidad (se analizará posteriormente las condiciones de la muerte en este paciente) para el total del grupo de 1,85%, (en los primeros 10 días) y como parte del subgrupo de pacientes abordados de manera aguda, el valor de la mortalidad para esta categoría es de 4,54%. No se registró mortalidad adicional en el seguimiento hasta el final del período de estudio, ni en consultas posterior al final del período de reclutamiento.

En la evaluación de protección a órgano blanco, basado en la prevención de nuevo ictus o de progresión del mismo, dos mediciones conformaron la determinación. La escala de NIHSS (ver anexo 5) como patrón comparativo de disfunción clínica neurológica permite inferir, (posterior al descarte de otras condiciones sucedáneas que puedan empeorar su puntuación) si existió deterioro neurológico progresivo a partir de la evaluación basal, así como definir la mejoría en la evaluación control. La condición de estado funcional fue valorada a través de la

escala modificada de Rankin, sin embargo este parámetro nos sirve para inferir condición de dependencia, pero su utilidad resulta mayor en la evaluación de al menos un año post evento de revascularización.

Respectivamente con el NIHSS tenemos un mayor porcentaje de pacientes que al ingreso tenían un puntaje de 0 (30 pacientes, 56,6%), condición evidenciada en los pacientes con ICT previa o los pacientes tardíos que aunque tenían ya documentado por estudio de imágenes (TAC o resonancia cerebral) haber tenido un ictus formal, su condición residual clínica no puntuaba en la escala; este puntaje en las citas control al mes era de un 66,72%, lo cual evidenciaba mejoría en total de la muestra evaluada. El mayor puntaje documentado al ingreso fue de 17 y en solamente un paciente, el cual egresó con un puntaje 7 y al control del mes presentaba un puntaje de 5, este valor corresponde a un 1,9% de la población general. Las mediciones de relevancia corresponden a las realizadas al ingreso, al egreso y en la cita de 1 mes de control, ya que la evaluación post-quirúrgica inmediata, principalmente por el hecho de estar modificada por el efecto anestésico residual en algunos pacientes, no será un parámetro a evaluar en el estudio. El gráfico 7 demuestra los valores absolutos para cada uno de los momentos quirúrgicos a evaluar.



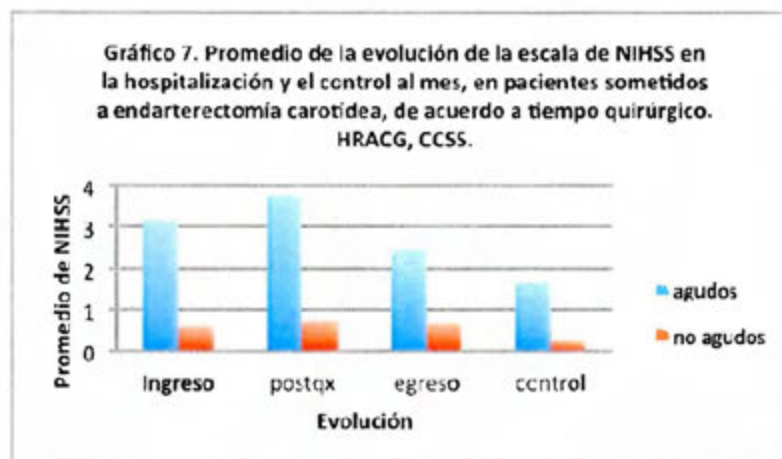
**Fuente:** Hoja recolectora del estudio endarterectomía carotídea sintomática tardía vs aguda en el HRACG, en el período del 01 de junio de 2010 a 01 de junio de 2012.

El valor de NIHSS más documentado al ingreso en los pacientes con ictus agudo fue el de 2 puntos (11,31%), que de manera comparativa disminuyó a un 2,1% en la población control. Llama la atención que el paciente que puntúa con un



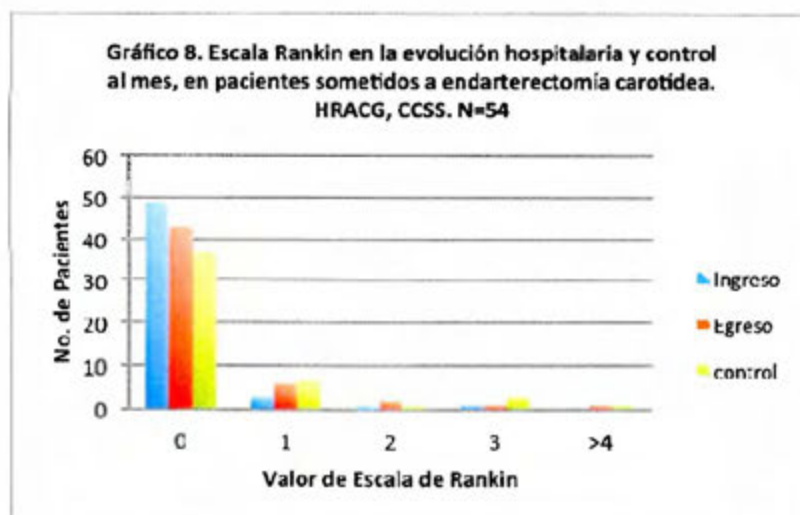
NIHSS al egreso superior a 10, corresponde al paciente fallecido, y que este puntaje no se presentó en ninguno de los pacientes en la cita control.

Tal y como se mencionó el valor del NIHSS disminuyó entre los controles, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el NIHSS de ingreso y el postquirúrgico para ninguno de los grupos quirúrgicos ( $p = 0,887$ ), al igual que en el de ingreso y egreso para los dos grupos ( $p = 0,439$ ), sin embargo se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el valor de ingreso y el NIHSS en las citas control ( $p = 0,009$ ) para los pacientes sometidos a endarterectomía carotídea aguda ( $p = 0,029$ ), mientras que en los tardíos no hubo diferencia significativa estadísticamente ( $p = 0,194$ ). Los promedios de disminución para ambos grupos se demuestran en el gráfico 8; este parámetro únicamente se utilizará para evaluar la tendencia de los valores, ya que su comparación estadística no resulta de valor en el contexto de la significancia buscada.



**Fuente:** Hoja recolectora del estudio endarterectomía carotídea sintomática tardía vs aguda en el HRACG, en el período del 01 de junio de 2010 a 01 de junio de 2012.

Como dato de recolección final se hizo una evaluación de la escala de rankin residual del paciente al egreso y en su cita de control. En este apartado no se demostró diferencia significativa estadísticamente entre ambos momentos quirúrgicos ( $p = 0,627$ ), situación que se discutirá más adelante. En el gráfico 8 se puede observar el patrón correspondiente a los valores absolutos de la escala de Rankin al ingreso, egreso y cita control a un mes para la población total.



**Fuente:** Hoja recolectora del estudio endarterectomía carotídea sintomática tardía vs aguda en el HRACG, en el período del 01 de junio de 2010 a 01 de junio de 2012.

Finalmente en el apartado de las complicaciones, se realizó una comparación de frecuencias mediante análisis de chi cuadrado de ambos grupos quirúrgicos. La tabla 12 demuestra los porcentajes y su comparativa correlación.

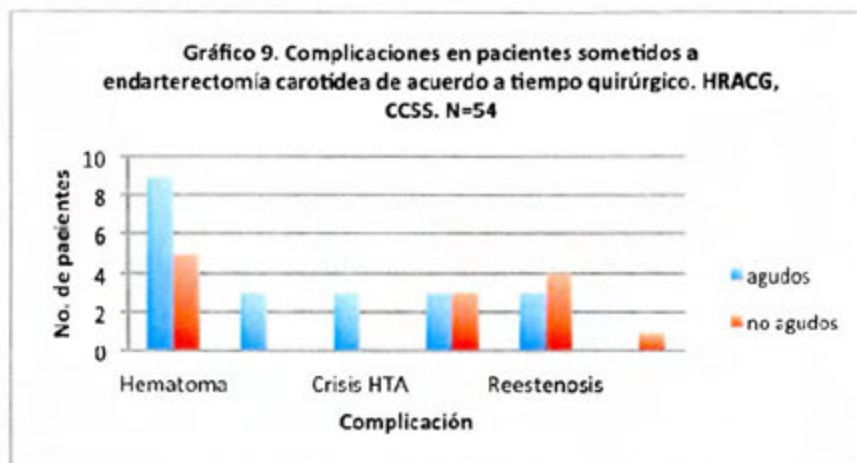
**Tabla 13.** Comparación de complicaciones post quirúrgicas. N = 54

Complicación	Procedimiento temprano	Procedimiento tardío	Valor de p
	n (%)	n (%)	
Estenosis	3 (13,6)	4 (12,5)	0,61
Evento cerebrovascular	3 (13,6)	3 (9,4)	0,47
Crisis hipertensiva	3 (13,6)	0	0,06
Neumonía	3 (13,6)	0	0,06
Hematoma	9 (40,9)	5 (15,6)	0,04

**Fuente:** Hoja recolectora del estudio endarterectomía carotídea sintomática tardía vs aguda en el HRACG, en el período del 01 de junio de 2010 a 01 de junio de 2012.

El hematoma postquirúrgico en el sitio quirúrgico fue la complicación anotada más frecuente, en el caso de los agudos de 40,91% y en tardíos de 15,62%, con una  $p=0,04$ . Para las variables de crisis hipertensiva y neumonía, sólo en el grupo de agudos se observaron estas complicaciones con una frecuencia de 13,6% y una  $p=0,06$ , condición que también es similar para la variable de síndrome coronario agudo que únicamente 1 paciente lo presentó en el grupo de revascularización tardía (1,85%).

Con respecto a la condición de ictus isquémico posterior al procedimiento, no hubo diferencia significativa con una frecuencia de 13,5% para los casos agudos y de 9,4% para los casos tardíos. En términos de reestenosis se observó un patrón similar. Ambas variables no demostraron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. El patrón de valores absolutos para las complicaciones evidenciadas se demuestran en el gráfico 9.



**Fuente:** Hoja recolectora del estudio endarterectomía carotídea sintomática tardía vs aguda en el HRACG, en el periodo del 01 de junio de 2010 a 01 de junio de 2012.

**CAPITULO V**  
**ANALISIS DE RESULTADOS**

## ANALISIS DE RESULTADOS

La revascularización quirúrgica es un apartado que ha sido establecido como una práctica con evidencia suficiente como para estandarizar su práctica en centros con adecuada capacidad de resolución, cuidado y tasas de complicaciones por debajo del 6% en términos de morbimortalidad de grupo. Una de las primeras labores de un centro corresponde a la evaluación meticulosa de sus números quirúrgicos, tanto en el procedimiento como en las complicaciones de daño a órgano blanco. Los datos evidenciados, y ya previamente analizados del estudio NASCET, sirvieron como pivote para la estandarización inicial de los requerimientos en centros de excelencia operatoria. Uno de los elementos adicionalmente en este estudio es que integra la importancia de una evaluación y trabajo conjunto con neurología, puesto que el manejo integral facilita la óptima evolución de estos pacientes.

De acuerdo al reporte de NASCET la tasa de ictus y muerte perioperatoria fue de 6,5%. Para participar como centro acreditado para participar debían tener una tasa operatoria y de ictus <6%, en un mínimo de 50 casos acumulados por 2 años. En centros con más de un cirujano, el número de pacientes podrían representar la experiencia agregada de los cirujanos participantes en el centro, con un mínimo de 30 casos personales (Ferguson et al, 1999), este parámetro de calidad se ha continuado utilizando en grandes series que han continuado evaluando la endarterectomía así como protocolos de revascularización endovascular. De acuerdo a este parámetro de evaluación, una de los resultados del estudio es demostrar que en un período de 2 años, se cuenta con un número idóneo para demostrar el mismo criterio de calidad en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, con un total de 54 casos en un período de 2 años, y una mortalidad total para el grupo de 4,54%. Estos datos permiten establecer que la seguridad del procedimiento son aceptables para continuar la práctica en los pacientes seleccionados.

Al analizar las variables demostradas de manera independiente, y con los datos que se han establecido de manera previa en estudios epidemiológicos y de asociación fisiopatológica, una aproximación somera coloca a la población dentro del rango de elementos usualmente descritos para esta patología y la evolución de la misma. Recordando que el grupo poblacional específico al que este estudio atañe, corresponde a población sintomática, y dentro de ella, pacientes intervenidos en un período agudo adicionalmente, los elementos a discutir versarán sobre esta temática.

El grupo etéreo de pacientes intervenidos se comporta con lo señalado por la literatura, en donde se había ya discutido que en estudios poblacionales, la edad y el sexo masculino son los factores de riesgo más fuertes y consistentes para la enfermedad carotídea (Prati, 1992; Kiechl, 1993; Côté et al, 2005;). El grupo de estudio mantiene estas condiciones propias del efecto acumulativo de patologías metabólicas que tiene un comportamiento progresivo, e inexorable en la evolución de la aterosclerosis, motivo por el cual los esfuerzos en campañas de prevención deben ir orientadas a la captación e intervención de ese grupo particular.

Los factores de riesgo de mayor prevalencia, de acuerdo a lo evidenciado en la literatura consultada, la asociación es más evidente para el colesterol sanguíneo y la hipertensión arterial: al analizar la relación con la hipertensión se observaba un odds ratio para la estenosis carotídea de 2.11 (95% IC, 1.51-2.97) con cada 20mmHg de aumento de la presión arterial sistólica, mientras que el riesgo de estenosis carotídea mayor a un 25% fue aproximadamente 1.1 por cada 10 mg/dl de aumento en el colesterol total (Fine-Edelstein, 1991), estas condiciones se mantienen aún en el contexto de inicio de terapia, pero disminuye su asociación al optimizar la terapia para mantener valores ya establecidos de control en ambos parámetros.

Llama la atención como un factor a tomar en cuenta que el tabaquismo siendo uno de los elementos propios de alta asociación con la enfermedad aterosclerótica, marcó una frecuencia importante (31 casos), sin embargo no se logró establecer una asociación entre el tiempo y la frecuencia de fumado y el porcentaje de estenosis (por ende la severidad de la lesión). Los estudios epidemiológicos han establecido que para la condición de aterosclerosis, la carga de fumado no es un patrón determinante como si el efecto propio del daño endotelial, independiente del volumen de fumado. Otro motivo para evaluar campañas de prevención metabólica en pacientes de alto riesgo.

La evaluación del tipo de sintomatología presentada en los pacientes para definirlos como sintomáticos es fundamental la adecuada captación del paciente a ser intervenido, puesto que en la población de estudio se encontró una gran cantidad de pacientes que debutaron como una ICT, lo cual permite hacer prevención en revascularización temprana, tomando en cuenta que un porcentaje importante de pacientes presentando valores de ABCD2 superiores a 3 (59,02%, IC 95%: 56,98-62,93), con lo que ya los convierte en pacientes de moderado-alto riesgo para conformar un ictus formal. Los que ya han sido sintomáticos presentaban valores

superiores a puntajes de 5 en la escala ECST (61,11%), siendo esta escala de predicción a ictus recurrente y por ende indicador de riesgo para sugerir revascularización. Estas escalas son de fácil aplicación y permiten establecer parámetros de evaluación objetivos a la hora de clasificar pacientes y evaluar el territorio formal de lesión. El proceso diagnóstico debe acercarse a la correlación topográfica que pueda otorgarle preponderancia a la lesión carotídea, como parte de la etiopatogenia. En algunos casos el beneficio del proceso es altamente justificado, y la revascularización debe ser altamente considerada, como en los pacientes asintomáticos con lesiones superiores a 80% y modificación estructural de la placa. Es importante el hecho de que ninguno de los pacientes considerados sintomáticos presentaron una amaurosis fugax en el grupo de estudio, lo que exige evaluar y estratificar adecuadamente estos pacientes que podrían estar subdiagnosticados en los abordajes de atención aguda.

La disyuntiva en la revascularización siempre corresponderá al grado de estenosis a partir del cual hay beneficio en someter a un paciente a un abordaje quirúrgico vs médico. Es claro que la evidencia no acepta como adecuada la revascularización en pacientes con estenosis inferior al 50%, ya que el beneficio ulterior no se ha demostrado. El estudio actual aplicó la evaluación de la estenosis documentada por ultrasonido, como herramienta única a la hora de elegir los pacientes en nuestro centro. El mayor porcentaje de pacientes presentaron una estenosis superior al 70%, y no hay correlación clínica entre la evolución de los pacientes que presentaron complicaciones y el grado de estenosis inicial, ya que ninguna de las comparaciones arrojó diferencia estadísticamente significativa. Aún hay mucha información por recabar, en estudios mucho mayores para poder ser más críticos en la evaluación de ese rango de pacientes que se encuentran entre el 50 y 70%, principalmente si ya se ha documentado sintomatología, lo cual hace más difícil si el abordaje diagnóstico de otras etiopatogenias no explican el cuadro del paciente

Los hallazgos de mayor relevancia en términos de este estudio corresponden a las metas del análisis de las complicaciones, y a demostrar que la endarterectomía carotídea aguda no es más nociva que la revascularización tardía. Se ha planteando en múltiples foros el riesgo de realizar una endarterectomía en los días cercanos a un cuadro que sugiera sintomatología isquémica asociada. Estudios tempranos han sugerido que la realización de la misma dentro de los primeros días del evento

acarreaba una elevada incidencia de hemorragia e ictus. Esto generó que muchos cirujanos demorasen la intervención entre 4 a 6 semanas. Sin embargo es bien sabido que el riesgo de recurrencia luego de un primer evento isquémico cerebral se incrementa a medida que pasa el tiempo. Rothwell et al analizaron los datos en conjunto de los estudios NASCET y ESCT con un seguimiento medio de 66 meses. 5893 pacientes fueron clasificados según el tiempo entre el evento isquémico y la realización de la endarterectomía. 20% de los pacientes fueron intervenidos dentro de las 2 semanas, 18% entre 2 y 4 , 39% entre 4 y 12, finalmente 23% luego de las 12 semanas. En relación al tipo de ictus y el tiempo de realización de la cirugía no hubo diferencia significativa ( $p=0.34$ ). El riesgo de ictus ipsilateral, cualquier ictus o ictus discapacitante en el grupo de tratamiento médico se reduce con el paso del tiempo.

El beneficio de la endarterectomía se reduce con el retraso de la cirugía, en pacientes con estenosis carotídea  $> 70\%$ ; su riesgo relativo a 5 años para ictus ipsilateral ACV y muerte perioperatorio en pacientes operados dentro de las dos semanas fue de 30,2% (número necesario a tratar/NNT = 3), entre las 2 y 4 semanas 15% (NNT = 6), luego de las 4 semanas y el NNT fue de 9. En los pacientes con estenosis entre 50 – 69% solo se observó beneficio en aquellos intervenidos dentro de las 2 semanas (NNT=7). El beneficio de la endarterectomía se reduce significativamente con el incremento del tiempo entre el evento y la randomización en las mujeres ( $p<0,001$ ), pero no en hombres ( $p=0,74$ ). (Rothwell et al, 2004).

Baron et al, realizaron una revisión del tema demostrando que el peso de la evidencia favorece a la intervención precoz como la indicación más adecuada para prevenir nuevos eventos con una incidencia similar de complicaciones perioperatorias entre aquellos operados antes de las 3 semanas y aquellos intervenidos luego de ese período (Bond et al, 2003). En un meta-análisis de todos los estudios publicados entre 1980 y 2000 que evaluaron la endarterectomía en enfermedad carotídea sintomática, con el fin de determinar la probabilidad de presentar un ictus o muerte en el perioperatorio según el tiempo entre el evento isquémico y la intervención quirúrgica. No se observó diferencia significativa entre los pacientes operados antes de las 6 semanas de aquellos realizados posteriormente. (OR: 1,13; IC95%: 0,79 – 1,62). Entre los pacientes intervenidos en forma urgente presentaron un riesgo perioperatorio del 19,2 % (IC95:10,7 - 27,8 %).

En nuestro grupo no se demostró una tasa significativa mayor de complicaciones, con una mortalidad aceptable de acuerdo a las condiciones propias



de los estudios randomizados y de mayor escala. El paciente fallecido sufrió un trauma a nivel del territorio quirúrgico, lo cual le generó una trombosis in situ del territorio operado con un infarto hemisférico fatal, lo cual si bien es cierto es parte de la condición pos-operatoria inmediata que se debe incluir, la condición que llevo a esta reestenosis tuvo un mecanismo diferente, eso si en un territorio más sensible y ya con un sustrato inadecuado. Los valores de la escala NIHSS demostraron un cambio significativo estadísticamente en la serie de pacientes operados de *manera* temprana, lo cual nos permite a nivel local aseverar lo que ya se ha establecido como protocolario en la literatura.

Con respecto a las complicaciones sucedáneas, un dato importante es que no se presentó síndrome de hiperperfusión post-quirúrgico, lo cual habla de un cuidado aceptable (que aún debe mejorarse) de estos pacientes, aunque si hay datos de crisis hipertensivas en pacientes post operados que no llevaron a una emergencia hipertensiva, pero si ameritaron manejo con antihipertensivos intravenosos. Los hematomas locales, solamente 3 ameritaron re-intervención quirúrgica para drenaje, sin complicaciones neurológicas posteriores. Resulta fundamental que valorando estas cifras del estudio en términos de intervención, se continúe el manejo protocolizado y de vigilancia extrema en pacientes que han sido intervenidos, ya que al menos para los factores de riesgo sucedáneos, no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos operatorios, ni para la población general

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## CONCLUSIONES

- De acuerdo a la literatura consultada, resulta claro que la intervención de revascularización quirúrgica aún se mantiene como el estándar de oro para los pacientes seleccionados que ameritan reperfundir el territorio lesionado, y que la estenosis carotídea sintomática > al 70% hay un claro beneficio cuando el centro presenta un riesgo perioperatorio para ictus o muerte inferior al 6%
- En el hospital Rafael A. Calderón Guardia se logró demostrar una mortalidad inferior al 6%, con tasas de recuperación de ictus en paciente sintomático con evidencia estadísticamente significativa, sumado a una experiencia acumulada suficiente como para otorgarle el beneficio de ser un centro de calidad operatoria
- La endarterectomía carotídea en pacientes con estenosis entre 50-69% presenta un beneficio moderado en la literatura, pudiéndose indicar la misma en aquellos pacientes con factores de riesgo predictores para ictus elevados (escala ECST con puntajes superior a 4)
- La endarterectomía carotídea realizada antes de las dos semanas se asocia a menor riesgo de ictus, y no empeora la evolución al mes comparativamente con los pacientes que se intervinieron tardíamente
- La evaluación temprana de los factores de riesgo asociado de mayor prevalencia en la enfermedad carotídea sintomática, así como la prevención e intervención en los mismos, corresponden a medidas a tomar para disminuir el riesgo de enfermedad aterosclerótica
- El comportamiento de la población de estudio tiene alta similitud con los parámetros presentados en grandes centros, en términos de comorbilidad y edad, por lo que resulta importante incluir protocolos de atención para estos pacientes en el manejo pre, trans y postquirúrgico.
- En términos de estenosis y de ictus isquémico residual, si bien es cierto la evolución general del grupo tendía a la mejoría por los valores comparativos de la escala de NIHSS
- La identificación temprana de pacientes en riesgo y el período de acción debe ser óptimo para que las secuelas en órgano blanco sean las menores posibles,

estos evidenciado por los elementos de elección de pacientes con ICT que estuvieron ingresados con una buena evolución clínica.

## RECOMENDACIONES

- Convendría mejorar el apoyo desde los sistemas diversos de posgrado para facilitar a los médicos residentes la intervención de investigación clínica, así como la Caja Costarricense del Seguro Social dotar los medios para poder estandarizar la forma en que se pueda hacer investigación clínica, con el único fin de beneficiar a la institución.
- El estudio debería continuarse evaluando la población operada a un lapso de al menos 1 año postquirúrgico para evaluar la tasa de recurrencia de sintomatología y el estado del área quirúrgica.
- Convendría establecer protocolos de manejo desde la captación del paciente sintomático al servicio de emergencias o la consulta externa, para iniciar de manera expedita la evaluación prequirúrgica, determinar la necesidad de una revascularización quirúrgica y el cuidado post operatorio estricto.
- En el futuro se podría comparar esta población con pacientes sometidos a angioplastia carotídea bajo los mismos métodos de selección y evaluación, con el fin de tener la estadística local.
- Se recomendaría poder evaluar la capacidad resolutive diagnóstica del ultrasonido, contra angiografía en nuestro hospital para hacer mayor la certeza diagnóstica de métodos no invasivos y capacidad de certeza en el grado de estenosis.

## **BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *NEJM* 2006; 355: 549-59
2. Amarenco P, Labreuche J, Lavillé P, Touboul P. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902-9
3. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *British Med Journal* 2002; 324:71-86
4. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-6
5. Baron J, Bousser M, Rey A et al. Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-cranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. *Stroke* 1981;12:454
6. Bell R et al. Applied neurovascular anatomy of the brain and skull. In Hurst R, Rosenwasser R. *Interventional neuroradiology*. 1st edition. New York, Informa Healthcare editorial. 2008: 1-22
7. Bennet M. Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodelling and atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovascular Res* 1999; 41:361-8
8. Berg M, Vanninen R, Manninen H. Computed Tomography imaging in carotid artery stenosis. In: Schaller B. *Imaging of carotid artery stenosis*. 1st edition. New York, Springer-Verlag, 2007: 49-68
9. Bock R, Gray-Weale A, Mock P, Robinson D, Irwing L, Lusby R. The natural history of asymptomatic carotid artery disease. *J Vasc Surg* 1993; 17:160-71
10. Boiten J. Ischemic lacunar stroke in the European Carotid Surgery Trial: risk factors, distribution of carotid stenosis, effect of surgery and type of recurrent stroke. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6:281-87
11. Bond R, Rerkasem K, Shearman C, Rothwell P. A systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication and the timing of surgery. *Stroke* 2003; 34:2290-301
12. Bond R, Rerkasem K, Shearman CP, Rothwell PM. Time trends in the published risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:37-46.
13. Brink J, Lim J, Wang G, Heiken J, Deyoe L, Vannier M. Technical optimization of spiral CT for depiction of renal artery stenosis: in vitro analysis. *Radiology* 1995;194:157-63
14. Brisman J, Mayberg M. Surgical management of symptomatic carotid disease: carotid endarterectomy and extracranial-intracranial bypass. In: Gillard J, Graves M, Hatsukami T, Yuan C. *Carotid disease: the role of imaging in diagnosis and management*. 1st edition. New York, Cambridge University Press, 2007: 72-85
15. Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A et al. The greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke* 1998; 29:415-21

16. Brott T, Halperin J, Abbara S, Bacharach J, Barr J, Bush R et al. ASA/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. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1002-44
17. Brown R, Petty G, O'Fallon W, Wiebers D, Whisnats J. Incidence of transient ischemic attacks in Rochester Minnesota, 1985-1989. *Stroke* 1998; 29:2109-13
18. Burke A, Kolodzie F, Farb A, Weber D, Malcom G, Smialek J et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103: 934-40
19. Carolei A, Chamorro A, Laloux P, Leys P, Leys D, Röther J et al. Identification and management of polyvascular disease in patients with cardioembolic ischaemic stroke. *Int J of Stroke* 2008; 3:237-48
20. Carr S, Farb A, Pearce W, Virmani R, Yao J. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996; 23: 755-65
21. Casper M, Barnett E, Williams G. Atlas of Stroke mortality, racial, ethnic and geographical disparities in the United States. Disponible en: <http://www.cdc.gov/dhdsplibrary/maps/strokeatlas/03-section1.htm>. Accedido Octubre 12, 2012.
22. Cina C, It S, Safar H, Maggiano R, Bailey R, Clase C. Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2002;36:75-82
23. Colhoun E, Macerlean D. Carotid artery imaging using duplex scanning and bi-directional arteriography: a comparison. *Clinic Radiology* 1984;35:101-6
24. Côté R, Minuk J. Epidemiology of Carotid Artery Stenosis. In: Seemant C, Rothwell P. Carotid artery stenosis: current and emerging treatments. 1st edition: New York, Taylor and Francis Group. 2005: 9-25
25. Crouse J III, Raichlen J, Riley W, Evans G, Palmer M, O'Leary et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low risk individuals with subclinical atherosclerosis: The METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297:1344-53
26. Diener H, Bogousslavsky J, Brass I, Cimminiello C, Csiba L et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331-7
27. Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets J, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13
28. Dong Z, Chapman S, Brown A, Frenette P, Hynes S, Hoff H, et al. The combined role of P- and E- selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998; 102:145-52
29. Easton J, Saver J, Albers G, Albers M, Chaturvedi S, Feldmann E et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40:2276-93

30. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database System Review*, CD001458
31. Fabris F, Zanocchi M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergoglio I et al. Carotid plaque, aging and risk factors: A study of 457 subjects. *Stroke* 1994; 25: 1133-40.
32. Fairhead J, Mehta Z, Rothwell P. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005; 65:371-5
33. Ferguson G, Eliasziw M, Barr H, Clagett P, Barnes R, Wallace C et al. The north american symptomatic carotid endarterectomy trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999; 30: 1751-1758
34. Fernández-Ortiz A, Badimon J, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1562-9
35. Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, Gaggiano A, Ferrero M, Maggio D et al. Early carotid surgery in patients after acute ischemic stroke: is it safe? A retrospective analysis in a single center between early and delayed/deferred carotid surgery on 285 patients. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 890-899
36. Fine-Edelstein J, Wolf P, O'Leary, Poehlman H, Belanger A, Kase C et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham study. *Neurology* 1994; 44:1046-50
37. Fisher C, Ojemann R. A clinico-pathological study of carotid endarterectomy plaques. *Rev Neurol* 1986; 142: 573
38. Fujitani R, Mills J, Wang L, Taylor S. The effect of unilateral internal carotid arterial occlusion upon contralateral duplex study: Criteria for accurate interpretation. *J Vasc Surg* 1992;16:459-67
39. Gautier J. Amaurosis fugax. *N Engl J Med* 1993; 329:426-8
40. Giles Matthew, Rothwell P. Medical treatment for carotid stenosis. In: Gillard J, Graves M, Hatsukami T, Yuan C. *Carotid disease: the role of imaging in diagnosis and management*. 1st edition. New York, Cambridge University Press, 2007: 45-58
41. Glass C, Witzum J. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001; 104: 503-516
42. Godall A, McMahon G. Hematological processes in emboli formation. In: Gillard J, Graves M, Hatsukami T, Yuan C. *Carotid disease: the role of imaging in diagnosis and management*. 1st edition. New York, Cambridge University Press, 2007: 45-58
43. Grant E, Benson C, Moneta G, Alexandrov A, Baker J, Bluth E et al. Carotid artery stenosis: grayscale and doppler ultrasound diagnosis-Society of radiologists in ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q* 2003;19:190-8
44. Graves M, U-king-Im J, Gillard J. Magnetic resonance angiography of the carotid territory. In: Gillard J, Graves M, Hatsukami T, Yuan C. *Carotid disease: the role of imaging in diagnosis and management*. 1st edition. New York, Cambridge University Press, 2007: 140-65
45. Han KH, Han KO, Green S, Quehenberger O. Expression on the monocyte chemoattractant protein-1 receptor CCR2 is increased in hypercholesterolemia: differential effects of plasma lipoproteins on monocyte function. *J Lipid Res* 1999; 40:1053-63



46. Hanel R, Levy E, Guteman L, Hopkins L. Cervical carotid revascularization: the role of angioplasty with stenting. *Neurosurg Clin N Am* 2005;16:263-78
47. Hoffman M. Remodelling the blood coagulation cascade. *J of Thromb and Thrombolysis* 2003; 16:17-20
48. Hogue C, Murphy S, Schechtman K, Davila-Roman V. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100:642-7
49. Hunt K, Duggilara R, Goring H, Williams J, Almasy L, Blanguero J et al. Genetic basis of variation in carotid artery plaque in the San Antonio Family Heart Study. *Stroke* 2002; 33: 2775-80
50. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe B, Chan R, Meldrum H et al. (for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators). The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1693-1700
51. Iso H, Jacobs D, Wentworth D, Neaton J, Cohen J. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *NEJM* 1989;320:904-10
52. Johnson M et al. Vascular Anatomy of the Head, Neck and Skull. In: Hurst R, Rosenwasser R. *Interventional neuroradiology*. 1st edition. New York, Informa Healthcare editorial. 2008: 1-22
53. Johnson M. Head and neck vascular anatomy. *Neuroimaging Clin N Am*. 1998; 8:119-141
54. Johnston S, Rothwell P, Nguyen-Huynh M, Giles M, Elkins J, Bernstein A et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. *Lancet* 2007; 369:283-92
55. Karapanayitoides T, Piechowski-Jozwiak, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyt G. Stroke patterns, etiology and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004; 62: 1558-62
56. Kiechl W. Prevalence of risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population based study. *Atherosclero Thromb* 1993; 13:661-8
57. Kirk E, Dinauer M, Rosen H, Chalt A, Heinecke J, LeBoeuf R. Impaired superoxide production due to a deficiency in phagocyte NADPH oxidase fails to inhibit atherosclerosis in mice. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1529-1535
58. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury K, Kissela B, Woo D et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 2005; 36:720-3
59. Korosec F, Turski P, Carroll T, Mirtretta C, Grist T. Contrast-enhanced MR angiography of the carotid bifurcation. *J of Magnetic Resonance Imag* 1999; 10:317-25
60. Laakso M. Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study. *Circulation* 1999;99:461-2
61. Lasjuanias P, Berenstein A. The internal carotid artery (ICA). In: Lasjuanias P, Berenstein A, eds. *Surgical neuroimaging: Functional vascular anatomy of brain, spinal cord and spine*. 3rd edition. Berlin, Springer-Verlag editorial. 2006
62. Lawes C, Bennett D, Feigin V, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 776-85

63. Layton K, Kallmes D, Cloft H, Lindell E, Cox V. Bovine aortic arch variant in humans: clarification of a common misnomer. *Am J Neuroradiol.* 2006; 27:1541-2
64. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39
65. Lisabeth L, Ireland J, Risser J, Brown D, Smith M, García N et al. Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting. *Stroke* 2004; 35:1842-6
66. Longstreth E, Shermanski L, Lefkowitz D, O'Leary D, Polak J, Wolfson S et al (for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group). Asymptomatic internal carotid artery stenosis defined by ultrasound and the risk of subsequent stroke in the elderly. *Stroke* 1998; 29:2371-76
67. Luedemann J, Schminke U, Berger K, Piek M, Willich S, Doring A et al. Association between behavior-dependent cardiovascular risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 2002; 33:2929-35
68. M, von Kummer R. *Stroke: Pathophysiology, diagnosis and management.* 5th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders editorial. 2011: 334-61
69. Mayberg M, Wilson S, Yatsu F, Weiss D, Messina L, Hershey L. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans affairs cooperative studies. *JAMA* 1991; 266:3289-94
70. Mead G, Lewis S, Wardlaw J, Dennis M. Comparison of risk factors in patients with transient and prolonged eye and brain ischemic syndromes. *Stroke* 2002; 33:2383-90
71. Mohr J, Thompson J, Lazar R, Levin B, Sacco R, Furie K et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345:1444-51
72. Mohr J. Carotid Artery Disease. In: Mohr J, Wolf P, Grotta J, Moskowitz M, Mayberg M, von Kummer R. *Stroke: Pathophysiology, diagnosis and management.* 5th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders editorial. 2011: 334-61
73. Moll R, Dinkel H, Value of the CT angiography in the diagnosis of common carotid artery bifurcation disease: CT angiography vs digital subtraction angiography and color flow. *Eur J Radiol* 2001; 39:155-62
74. Moneta G. Conventional carotid doppler ultrasound. In: Gillard J, Graves M, Hatsukami T, Yuan C. *Carotid disease: the role of imaging in diagnosis and management.* 1st edition. New York, Cambridge University Press, 2007: 105-25
75. Moore A, Dalley H, Agur A. *Clinically Oriented Anatomy.* 6th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2010
76. Nathan D, Cleary P, Backlund J, Genuth S, Lachin J, Orchard T et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *NEJM* 2005;353:2643-53
77. Naylor A. Occam's razor: intervene early to prevent more strokes! *J Vasc Surg* 2008;48:1053-9
78. Nuotio K, Lindsberg P, Carpen O, Soenne L, Lehtonen-Smeds E, Saimanen E et al. Adhesion molecule expression in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2003; 60:1890-99

79. O'Donnell C. Epidemiology of carotid artery atherosclerosis. In: Gillard J, Graves M, Hatsukami T, Yuan C. Carotid disease: the role of imaging in diagnosis and management. 1st edition. New York, Cambridge University Press. 2007: 22-34
80. O'Leary D, Polak J, Kronmal R, Kittner S, Bond M, Wolfson S et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS collaborative research group. *Stroke* 1992; 23:1752-60
81. Ogren M, Hedblad B, Isacson S, Janzon L, Junquist G, Lindell S. Ten year cerebrovascular morbidity and mortality in 68 years old men with asymptomatic carotid stenosis. *Brit Med J* 1995; 310:1294-98
82. Paulsson G, Zhou X, Torrielli M, Hansson G. Oligoclonal T cell expansion in atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:10-7
83. Petty G, Brown R, Whisnatt J, Sicks J, O'Fallon W, Wiebers D. Ischemic stroke subtypes: A population based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999; 30:2513-16
84. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio G et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992; 23:1705-1711.
85. Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults-United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001; 50:120-5
86. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindoprilbased blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358: 1033-41.
87. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-8
88. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Fox A, Taylor D, Mayberg M et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361:107-16
89. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex Difference and the Effect of Time From Symptoms to Surgery on Benefit From Carotid Endarterectomy for Transient Ischemic Attack and Nondisabling Stroke. *Stroke.* 2004; 35: 2855 - 2861
90. Rothwell P, Warlow C. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk-modelling study European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. *Lancet* 1999; 353:2105-10
91. Rothwell P, Warlow C. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: Pooled analysis of individual patient data from randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361:107-16
92. Rothwell P. What are the current operative risks of carotid endarterectomy?. In: Seemant C, Rothwell P. Carotid artery stenosis: current and emerging treatments. 1st edition: New York, Taylor and Francis Group. 2005: 177-184
93. Ruggeri Z, Dent J, Saldivar E. Contribution of distinct adhesive interactions to platelet aggregation in flowing blood. *Blood* 1999; 94:172-8
94. Sacco R, Diener H, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton W, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238-51

95. Schneider P. Advanced cerebrovascular arteriography: applications in carotid stenting. In: Schneider P, Bohannon W, Silva M. Carotid Interventions. New York, Marcel Dekker editorial;2004:69-91
96. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici M, Callahan A, Goldstein L, Messig M et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008; 39:3297-302
97. Spagnoli L, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz R et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk for ischemic stroke. *JAMA* 2004; 15:1845-52
98. Srinivasan A, Goyal M. Digital Subtraction angiography in carotid artery stenosis. In: Schaller B. Imaging of carotid artery stenosis. 1st edition. New York, Springer-Verlag, 2007: 41-49
99. Steinberg D, Witztum J. Lipoproteins, Lipoprotein Oxidation and Atherogenesis. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1999
100. Strandness D. Duplex scanning in vascular disorders. New York, Raven Press, 1990: 92-120
101. Su T, Jeng J, Chien K, Sung F, Hsu H, Lee Y. Hypertension status is the major determinant of carotid atherosclerosis. A community-based study in Taiwan. *Stroke* 2001; 32:2265-2271.
102. Taylor A, Kent S, Flaherty P, Coyle L, Markwood T, Vernalis M. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106:2055-60
103. Tell G, Polak J, Ward B, Kittner S, Savage P, Robbins J. Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults: The Cardiovascular Health Study collaborative research group. *Circulation* 1994;90:2905-08
104. Timsit S, Sacco R, Mohr J, Foulkes M, Tatemichi T, Wolf P et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke* 1992; 23:486-91
105. Tubbs R, Hansasuta A, Loukas M, Louis R, Shoja M, Salter R et al. Branches of the petrous and cavernous segments of the internal carotid artery. *Clin Anat* 2007; 20:596-601
106. Virmani R, Burke A, Ladich E, Kolodgie F. Pathology of carotid artery atherosclerotic disease. In: Gillard J, Graves M, Hatsukami T, Yuan C. Carotid disease: the role of imaging in diagnosis and management. 1st edition. New York, Cambridge University Press, 2007: 1-21
107. Virmani R, Kolodgie F, Burke A, Farb A, Schwartz S. Lessons from sudden coronary death a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscl Thromb and Vasc Biology* 2000; 20:1262-75
108. Wardlaw J, Chapell F, Best J, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 367:1503-12
109. White H, Boden. Alcala B, Wang C, Elkind M, Rundek T, Wright C et al. Ischemic stroke subtype incidence among white, blacks and hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005; 111: 1327-31

110. World Health Organization: The Global Health risks; mortality and burden of disease attributable to selected major risks, Geneva, 2009, World Health Organization.
111. Zwaal R, Schroit A. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood* 1997; 89:1121-32

## **Anexos**

Anexo I. Características de los niveles de evidencia clínica de estudios citados

		SIZE OF TREATMENT EFFECT →				
		CLASS I <i>Benefit &gt;&gt;&gt; Risk</i> Procedures/Treatment <b>SHOULD</b> be performed/ administered	CLASS IIa <i>Benefit &gt;&gt; Risk</i> Additional studies with focused objectives needed <b>IT IS REASONABLE</b> to perform procedure; administer treatment	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> Additional studies with broad objectives needed; additional registry data would be helpful Procedures/Treatment <b>MAY BE CONSIDERED</b>	CLASS III (or Benefit or CLASS III Harm) Procedures/Treatment COR III: No Benefit COR III: Harm COR III: Excess Cost with No Benefit or Harm	
ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	LEVEL A Multiple populations evaluated* Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Inconsistent evidence from multiple randomized trials or meta-analyses</li> </ul>	
	LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies</li> </ul>	
	LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is useful/effective</li> <li>Only expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective</li> <li>Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation's usefulness/efficacy less well established</li> <li>Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful</li> <li>Only expert opinion, case studies, or standard of care</li> </ul>	
Suggested phrases for writing recommendations <sup>1</sup>		should is recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/might be considered may/might be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/uncertain or not well established	COR III: No Benefit is not recommended is not indicated	COR III: Harm potentially harmful causes harm associated with excess morbidity/mortality should not be done
Comparative effectiveness phrases <sup>2</sup>		treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B treatment A should be chosen over treatment B	treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B it is reasonable to choose treatment A over treatment B			

## Anexo 2. Hoja Recolectora de Información

**Hoja recolectora**

*“Evolución clínica de pacientes con enfermedad carotídea sintomática, sometidos a endarterectomía carotídea temprana vs tardía aguda en el Hospital Rafael A. Calderón Guardia C.C.S.S, entre el período del 01/06/2010 al 01/06/2012”*

Consecutivo: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_

Género: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

Dominancia \_\_\_\_\_

APP: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

AnPP: Alergias ( )      Tabaco ( )      Toxicomanías ( )      OH  
 ( )

AQxTx (previos): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Diagnóstico topográfico:**

Carótida Interna izquierda ( )

Carótida Interna derecha ( )

Carótida común izquierda ( )

Carótida común derecha ( )

Sintomática: Si ( )

No ( )

**Sintomatología (fecha: agosto 2010)**

ICT ( )

ABCD2 puntaje: \_\_\_\_\_

EVC isquémico ( )

TACI ( )      LACI ( )

PACI ( )

POCI ( )

NIHSS Ingreso: \_\_\_\_\_ NIHSS postqx \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ ASCO: \_\_\_\_\_

EVC hemorrágico ( )

ICH puntaje: \_\_\_\_\_

Escala ECTS

puntaje: \_\_\_\_\_

Rankin previo ( )

Trombolizado: SI ( ) NO ( )

**Laboratorio y gabinete:**

US Carotídeo: \_\_\_\_\_

Porcentaje estenosis ( )      Fecha: \_\_\_\_\_



\_\_\_\_\_  
 Angiografía:                      Porcentaje estenosis ( )      Fecha

\_\_\_\_\_  
 AngioTAC o Angio RMN:      Porcentaje estenosis ( )      Fecha

\_\_\_\_\_  
 TAC SNC: (dd/mm/aa)\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 US carotídeo control postqx; (tiempo postqx=)

**Procedimiento Quirúrgico:**

Tipo de procedimiento:\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Fecha de procedimiento:\_\_\_\_\_

Tiempo desde el evento isquémico y endarterectomía (días):\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Evolución postquirúrgica:\_\_\_\_\_

**Tratamiento al egreso:**\_\_\_\_\_

**Cita de control:**

Fecha:

NIHSS control:

Rankin control:

**Anexo 3.** Clasificación topográfica de los infartos cerebrales (Oxfordshire Community Stroke Project, 1991)

**Clasificación topográfica de los infartos cerebrales (Oxfordshire Community Stroke Project, 1991)**

**I) Infarto total de la circulación anterior (TACI).**

Características clínicas:

- Alteración de funciones corticales (afasia, discalculia, alteraciones visuoespaciales) +
- Hemianopsia homónima +
- Déficit motor y/o sensitivo, por lo menos en dos de las siguientes regiones: cara, miembro superior y miembro inferior

**II) Infarto parcial de la circulación anterior (PACI).**

Características clínicas:

- Dos de las tres características del TACI, o
- Déficit aislado de funciones corticales, o
- Déficit motor y/o sensitivo más restringido (p. ej. confinado a una extremidad)

**III) Infarto lacunar (LACI).**

Características clínicas:

- Síndrome hemimotor puro, o
- Síndrome hemisensitivo, o
- Síndrome sensitivomotor, o
- Ataxia-hemiparesia (o disartria-mano torpe)
- Movimientos anormales focales y agudos

**IV) Infarto de la circulación posterior (POCI).**

Características clínicas:

- Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral, o
- Déficit motor y/o sensitivo bilateral, o
- Alteraciones oculomotoras, o
- Disfunción cerebelosa, o
- Alteración aislada del campo visual

**Anexo 4.** Escala Modificada de Rankin para evaluación del estado funcional

## Escala de Rankin

0.	<b>Sin síntomas.</b>	
1.	<b>Sin incapacidad importante</b>	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2.	<b>Incapacidad leve</b>	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3.	<b>Incapacidad moderada</b>	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4.	<b>Incapacidad moderadamente severa</b>	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5.	<b>Incapacidad severa</b>	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6.	<b>Muerte</b>	

### Anexo 5. Escala de Gradificación del Ictus del National Health Institute, Stroke Scale (NIHSS)

NIHSS			
Items		P Exploración	
<b>1a. Nivel de conciencia</b>	Alerta	0	Vigil, nivel de conciencia normal
	Sonoliento	1	Responde a estímulos verbales
	Estuporoso	2	Responde solo a estímulos dolorosos o repetitivos
	Coma	3	Responde con reflejos motores o efectos autonómicos o no responde, flácido, arrefléctico
<b>1b. Preguntas LOC* (mes y edad)</b>	Responde ambas bien	0	En afasia y estupor se puntúa 2
	Responde solo una bien	1	En incapacidad para emitir lenguaje no secundario a afasia (intubación, anartria...) se puntúa 1.
	Incorrecto	2	Solo se valora la respuesta inicial, sin ayuda
<b>1c. Órdenes LOC*</b>	Ambas bien	0	Dos órdenes sencillas: abrir y cerrar los ojos, abrir y cerrar el puño. Solo puntúa el primer intento. Si se hace el intento pero no se concluye la acción por debilidad también puntúa.
	Solo una bien	1	
	Incorrecto	2	Si no responde a la orden verbal se muestra la tarea a realizar.
<b>2 Mirada</b>	Normal	0	Se valoran movimientos oculares voluntarios o reflejos, en el plano horizontal
	Parálisis parcial	1	1 punto: mirada anormal en uno o ambos ojos, sin desviación oculocefálica ni parálisis total.
	Desviación oculocefálica	2	desviación conjugada de la mirada que puede ser vencida por actividad voluntaria o refleja; parésia periférica aislada (III, IV, VI pc). Si ceguera preexistente, alteración de la agudeza visual o campos visuales u otros, explorar con movimiento reflejos.
<b>3 Campos visuales</b>	Sin déficit campimétricos	0	Campimetría por confrontación, mediante conteo de dedos o reflejo de amenaza, con estimulación simultánea de ambos ojos. Así se valora si existe extinción visual (ítem 11)
	Cuadrantopsia	1	Si ceguera preexistente se puntúa 3.
	Hemianopsia homónima	2	
	H. homónima bilateral, ceguera	3	
<b>4 Parálisis facial</b>	Movimientos normales y simétricos	0	Enseñar los dientes, levantar las cejas y cerrar los ojos. Si no comprenden o poco reactivos puntuar la asimetría de la mímica con estímulos dolorosos.
	Parésia leve	1	
	Parálisis parcial	2	
	Parálisis completa	3	
<b>5a. MSI</b>	No claudica (5/5)	0	Extender brazos con palmas hacia abajo, 90° si en decubito u 45° si en decubito supino. Claudica cuando el brazo cae antes de 10°.
	Claudica (4/5)	1	
<b>5b. MSD</b>	Contra gravedad, con resistencia (3/5)	2	
	Contra gravedad, sin resistencia (1-2/5)	3	
<b>6a. MID</b>	Sin movimiento (0/5)	4	
	Ausente	0	
	Una extremidad	1	
	Das extremidades	2	
<b>7. Ataxia de miembros</b>	Normal	0	Maniobras dedo-nariz y talon-rodilla para descartar lesión cerebelosa unilateral. Con ojos abiertos. Se puntúa cuando dismetría desproporcional a la debilidad. Si amputación o fusión articular se puntúa 9 y se explica.
	Hipotesia leve-moderada	1	
	Hipotesia grave o anestesia	2	
<b>8. Sensibilidad</b>	Normal	0	Brazos, piernas, tronco y cara.
	Hipotesia leve-moderada	1	En afasia o estupor valorar muñecas ante pinchazo o retirada con estímulos dolorosos.
	Hipotesia grave o anestesia	2	2 puntos, otras situaciones: pérdida bilateral de sensibilidad; cuadriplegia, coma.
		3	
<b>9. Lenguaje (afasia)</b>	Normal	0	Sin afasia
	Afasia leve-moderada	1	Errores de nominación, parafasias y/o afectación de la comprensión expresión, sin gran limitación.
	Afasia grave	2	Af. de Broca, Wernicke, Transcortical, nominal.
	Afasia global o mutismo	3	3 puntos, otras situaciones: coma. Si están intubados se le pide que escriban.
<b>10. Disartria</b>	No hay	0	Si intubado u otras barreras físicas que impidan lenguaje se puntúa 9, con explicación añadida
	Leve-moderada	1	
	Grave o anartria	2	
<b>11. Extinción</b>	No hay	0	Sin alteraciones.
	Parcial	1	Inatención o extinción visual, táctil, auditiva, espacial o personal (solo una modalidad afectada)
	Completa	2	Negligencia o extinción (más de una modalidad). Si déficit visual grave preexistente, con sensibilidad normal, se puntúa 0.

Anexo 6. Tablas de contingencia y chi cuadrado aplicado a valoración de variable "complicaciones"

Tabla de contingencia

		TARDIO		Total	
		,00	1,00		
Hematoma	0	Recuento	13 <sub>a</sub>	27 <sub>b</sub>	40
		% dentro de TARDIO	59,1%	84,4%	74,1%
	1	Recuento	9 <sub>a</sub>	5 <sub>b</sub>	14
		% dentro de TARDIO	40,9%	15,6%	25,9%
Total		Recuento	22	32	54
		% dentro de TARDIO	100,0%	100,0%	100,0%

Cada letra de subíndice indica un subconjunto de TARDIO categorías cuyas proporciones de columna no difieren significativamente entre sí en el nivel ,05.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,340 <sup>a</sup>	1	,037		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,123	1	,077		
Razón de verosimilitudes	4,302	1	,038		
Estadístico exacto de Fisher				,058	,039
N de casos válidos	54				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,70.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla de contingencia

		TARDIO		Total	
		,00	1,00		
neumonía	0	Recuento	19 <sub>a</sub>	32 <sub>b</sub>	51
		% dentro de TARDIO	86,4%	100,0%	94,4%
	1	Recuento	3 <sub>a</sub>	0 <sub>b</sub>	3
		% dentro de TARDIO	13,6%	0,0%	5,6%
Total		Recuento	22	32	54
		% dentro de TARDIO	100,0%	100,0%	100,0%

Cada letra de subíndice indica un subconjunto de TARDIO categorías cuyas proporciones de columna no difieren significativamente entre sí en el nivel ,05.

## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,620 <sup>a</sup>	1	,032		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2,387	1	,122		
Razón de verosimilitudes	5,647	1	,017		
Estadístico exacto de Fisher				,062	,062
N de casos válidos	54				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,22.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

## Tabla de contingencia

		TARDIO		Total	
		,00	1,00		
hta	0	Recuento	19 <sub>a</sub>	32 <sub>b</sub>	51
		% dentro de TARDIO	86,4%	100,0%	94,4%
1		Recuento	3 <sub>a</sub>	0 <sub>b</sub>	3
		% dentro de TARDIO	13,6%	0,0%	5,6%
Total		Recuento	22	32	54
		% dentro de TARDIO	100,0%	100,0%	100,0%

Cada letra de subíndice indica un subconjunto de TARDIO categorías cuyas proporciones de columna no difieren significativamente entre sí en el nivel ,05.

## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,620 <sup>a</sup>	1	,032		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2,387	1	,122		
Razón de verosimilitudes	5,647	1	,017		
Estadístico exacto de Fisher				,062	,062
N de casos válidos	54				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,22.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla de contingencia

		TARDIO		Total
		,00	1,00	
0	Recuento	17 <sub>a</sub>	31 <sub>b</sub>	48
	% dentro de TARDIO	77,3%	96,9%	88,9%
1	Recuento	5 <sub>a</sub>	1 <sub>b</sub>	6
	% dentro de TARDIO	22,7%	3,1%	11,1%
Total	Recuento	22	32	54
	% dentro de TARDIO	100,0%	100,0%	100,0%

Cada letra de subíndice indica un subconjunto de TARDIO categorías cuyas proporciones de columna no difieren significativamente entre sí en el nivel ,05.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,072 <sup>a</sup>	1	,024		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,282	1	,070		
Razón de verosimilitudes	5,192	1	,023		
Estadístico exacto de Fisher				,036	,036
N de casos válidos	54				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,44.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla de contingencia

		TARDIO		Total
		,00	1,00	
0	Recuento	19 <sub>a</sub>	29 <sub>a</sub>	48
	% dentro de TARDIO	86,4%	90,6%	88,9%
1	Recuento	3 <sub>a</sub>	3 <sub>a</sub>	6
	% dentro de TARDIO	13,6%	9,4%	11,1%
Total	Recuento	22	32	54
	% dentro de TARDIO	100,0%	100,0%	100,0%

Cada letra de subíndice indica un subconjunto de TARDIO categorías cuyas proporciones de columna no difieren significativamente entre sí en el nivel ,05.

## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,240 <sup>a</sup>	1	,624		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,002	1	,961		
Razón de verosimilitudes	,236	1	,627		
Estadístico exacto de Fisher				,678	,472
N de casos válidos	54				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,44.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

## Tabla de contingencia

		TARDIO		Total
		,00	1,00	
0	Recuento	19 <sub>a</sub>	28 <sub>a</sub>	47
	% dentro de TARDIO	86,4%	87,5%	87,0%
1	Recuento	3 <sub>a</sub>	4 <sub>a</sub>	7
	% dentro de TARDIO	13,6%	12,5%	13,0%
Total	Recuento	22	32	54
	% dentro de TARDIO	100,0%	100,0%	100,0%

Cada letra de subíndice indica un subconjunto de TARDIO categorías cuyas proporciones de columna no difieren significativamente entre sí en el nivel ,05.

## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral )
Chi-cuadrado de Pearson	,015 <sup>a</sup>	1	,903		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,015	1	,903		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,606
N de casos válidos	54				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,85.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.



**Anexo 7.** Congresos en donde se ha presentado información obtenida a partir del estudio.



**1) Poster: Endarterectomía carotídea temprana en pacientes con evento cerebrovascular. Experiencia del Hospital Rafael Angel Calderón Guardia, San José, Costa Rica.**

G. Quirós Meza<sup>1</sup>, I. Rivera Chavarria<sup>1</sup>, M. Barboza Elizondo<sup>2</sup>, H. Fernández Morales<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vascular Periférico, <sup>2</sup>Neurología, Hospital Rafael Angel Calderón Guardia, San José, Costa R

**2) Poster: Experiencia de endarterectomías carotídeas en el período del 01/06/10 al 01/06/11 en el Hospital Rafael Angel Calderón Guardia, San José, Costa Rica.**

G. Quirós Meza<sup>1</sup>, I. Rivera Chavarria<sup>1</sup>, M. Barboza Elizondo<sup>2</sup>, H. Fernández Morales<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vascular Periférico, <sup>2</sup>Neurología, Hospital Rafael Angel Calderón Guardia, San José, Costa R

**Abstracts disponibles en:**

[http://www2.kcn.es/pcn2012\\_es/scientific/Pages/Programa Preliminar.aspx](http://www2.kcn.es/pcn2012_es/scientific/Pages/Programa_Preliminar.aspx)



**1) Trabajo Libre: Abordaje quirúrgico de la enfermedad carotídea sintomática. Comparación prospectiva de pacientes agudos vs tardíos. Reporte preliminar período junio 2010 a mayo 2012**

G. Quirós Meza, H. Fernández Morales, J. Salazar Nasser, M. Barboza Elizondo,

- *Galardonado con el primer premio como trabajo libre en el congreso*

**Anexo 8.** Carta de Aprobación del Comité Local del Bioética del Hospital Rafael A. Calderón Guardia.