

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**MARCADORES MOLECULARES ASOCIADOS A
ISQUEMIA CEREBRAL DURANTE LOS PROCEDIMIENTOS DE
ANGIOPLASTIA CAROTIDEA**

FLORENTINO NOMBELA MERCHÁN

**MARCADORES MOLECULARES ASOCIADOS A
ISQUEMIA CEREBRAL DURANTE LOS
PROCEDIMIENTOS DE ANGIOPLASTIA CAROTIDEA.**

Tesis Doctoral presentada por D.
Florentino Nombela Merchán para la
obtención del grado de Doctor por la
Universidad Autónoma de Madrid.

Dirección

Profesor José Vivancos Mora
Profesora María Angeles Moro Sánchez



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

D. JOSÉ VIVANCOS MORA, Doctor en Medicina, Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, coordinador de la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de La Princesa,

CERTIFICA

Que el presente trabajo titulado “MARCADORES MOLECULARES ASOCIADOS A ISQUEMIA CEREBRAL DURANTE LOS PROCEDIMIENTOS DE ANGIOPLASTIA CAROTIDEA” ha sido realizado por **Florentino Nombela Merchán** bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad Autónoma de Madrid.

Lo que firmo en Madrid a 18 de Febrero de dos mil nueve.

Fdo.: Profesor José Vivancos Mora
Co-Director de la Tesis Doctoral



D^a. MARIA ÁNGELES MORO SÁNCHEZ, Doctora en Farmacia,
Profesora titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina
de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA

Que el presente trabajo titulado “MARCADORES MOLECULARES ASOCIADOS A ISQUEMIA CEREBRAL DURANTE LOS PROCEDIMIENTOS DE ANGIOPLASTIA CAROTIDEA” ha sido realizado por **Florentino Nombela Merchán** bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad Autónoma de Madrid.

Lo que firmo en Madrid a 18 de Febrero de dos mil nueve.

Fdo.: Profesora María Ángeles Moro Sánchez
Co-Directora de la Tesis Doctoral

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar mi máximo agradecimiento para el Dr. José Vivancos, fuente y motor de este trabajo. Como el mejor maestro, con la crítica unas veces -las menos-, el elogio otras -las más- y con el apoyo y el ejemplo siempre, me ha hecho llegar adonde estoy hoy día.

En segundo lugar a quienes, con su vocación investigadora, me han apoyado y ayudado con este y otros trabajos, desde Madrid, Santiago, Girona y Barcelona. Especialmente al Dr. Escudero y a la Dra. Pérez de la Ossa, que recogieron los datos de los pacientes de Barcelona, a todo el LINC de Santiago que estudió las muestras desde el punto de vista analítico y estadístico (Dr. Castillo), y en especial también al Dr. Blanco, cuya tesis doctoral¹ es mi primera referencia en este trabajo.

A todos los miembros del Servicio de Neurología del Hospital de La Princesa, a los que están y a los que han estado. Allí he sido estudiante, residente, becario y adjunto. Gracias a todos los que en algún momento han compartido conmigo en este Servicio las distintas etapas de mi aprendizaje. A todo el personal de Radiología Intervencionista que tanto me han ayudado con las muestras, al igual que en Hemodinámica. Y en especial a Noemí, que se ha ganado un puesto de honor en el Servicio por su eficacia silenciosa y admirable.

A toda mi gente, cuyos nombres no caben aquí pero que guardo en mi corazón. Sin mi familia y mis amigos no tendría en mí mucho –o nada- de lo bueno que pueda haber.

Y a los pacientes (*patior, páteris*, el que padece). Siempre a los pacientes y a sus familiares: ellos son quienes sufren. Si con mi labor consigo aliviar en algo su padecer, consideraré cumplida mi vocación.

DEDICATORIA

A Isabel

y a Beatriz,
y a María,
y a Santiago,

vosotros sois
el color
y la música
de mi vida.

ÍNDICE

	<i>Página</i>
I. INTRODUCCIÓN	3
1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	3
1.1. Definición	3
1.2. Epidemiología	4
1.3. Clasificación	6
1.3.1. Isquemia cerebral focal	7
1.3.1.1. Factores de riesgo	10
1.3.1.2. Mecanismos de producción	17
1.3.1.3. Etiología	19
1.3.2. Ictus hemorrágicos	31
2. ISQUEMIA CEREBRAL	33
2.1. Concepto	33
2.2. Fisiopatología	34
2.3. Citoquinas y mediadores de daño oxidativo	36
2.4. Inflamación	43
2.5. Tolerancia	45
3. ENFERMEDAD CEREBRAL ATEROTROMBÓTICA	47
3.1. Fisiopatogenia de la ateromatosis de TSA	47
3.2. Epidemiología	50
3.3. Isquemia cerebral de origen aterotrombótico	51
3.4. Tratamiento médico	55
4. PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN CAROTÍDEA	57
4.1. Endarterectomía carotídea	57
4.2. Angioplastia transluminal percutánea carotídea (ATP)	60
4.2.1. Introducción histórica/antecedentes	60
4.2.2. Procedimiento	65
4.2.3. Evidencia científica acumulada por la ATP carotídea	69
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	75
III. HIPÓTESIS	78
IV. OBJETIVOS	79
V. PACIENTES Y MÉTODOS	80

1. Pacientes	80
2. Métodos	82
VI. RESULTADOS	91
1. Tamaño muestral	91
2. Características de los pacientes	91
3. Resultados morfológicos	92
4. Resultados clínicos: morbimortalidad intraprocedimiento	92
5. Resultados de imagen.....	93
6. Resultados biomoleculares	94
VII. DISCUSIÓN	99
VIII. CONCLUSIONES	111
BIBLIOGRAFÍA	112

I. INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

1.1. Definición

Se denomina enfermedad cerebrovascular a aquel proceso en el que se produce una afectación de la función encefálica causada por una alteración local de la circulación, distinguiéndose así de otros cuadros en los que el cerebro sufre alteraciones derivadas de un fracaso circulatorio sistémico.

Tradicionalmente se han utilizado diversos términos de límites mal definidos para referirse a la enfermedad cerebrovascular, algunos de los cuales siguen siendo de uso corriente en el lenguaje coloquial (derrame, trombosis, etc.). Hoy en día se han acuñado términos que hacen referencia más exacta a determinados aspectos de la enfermedad cerebrovascular, lo que lógicamente conlleva exclusiones no deseadas de cuadros afines, para las que sigue siendo necesario referirse con términos particulares.

Ictus (del latín *ictus*, golpe) es, según la definición de la OMS, todo aquel déficit neurológico *focal y agudo* de duración *mayor de 24 horas*, de causa vascular. También se incluirían aquellos cuadros neurológicos que conducen a la muerte y cuya causa aparente es vascular.

Ataque isquémico transitorio (AIT) sería el déficit neurológico focal agudo que presenta recuperación completa en *menos de 24 horas*. Este intervalo temporal es de elección arbitraria, dado que la mayor parte de los cuadros isquémicos realmente transitorios, sin lesión residual, son de menor duración².

Sin embargo, no puede cometerse el error reduccionista de considerar que la enfermedad cerebrovascular son sólo ictus o AIT, dado que las

definiciones anteriormente descritas no permiten encuadrar correctamente algunos tipos de enfermedad cerebrovascular:

- la necesidad de presentar un déficit *focal* excluye a la mayor parte de los casos de hemorragia subaracnoidea, dado que suelen cursar sin focalidad neurológica, siendo como es ésta una de las patologías cerebrovasculares de mayor morbimortalidad
- el hecho de exigir presentación de un déficit neurológico clínico excluye aquellas lesiones detectables mediante pruebas de imagen, pero que no han presentado sintomatología específica o el paciente no la ha reconocido y no la refiere
- la patología de los vasos extracraneales, a pesar de jugar un papel determinante en la historia natural de numerosos procesos cerebrovasculares, no encuentra lugar en ninguna definición mientras curse de forma asintomática.

1.2. Epidemiología

Incidencia

La incidencia del ictus aumenta con la edad. El crecimiento es exponencial a partir de la séptima década de la vida, registrándose la máxima incidencia en la octava. Así, la incidencia anual de ictus por 100.000 habitantes está en torno a 10-30 en menores de 45 años y es superior a los 1200 en los mayores de 75 años.

El predominio por sexos es siempre favorable a los hombres; el número total de ictus en varones es aproximadamente el doble que los ictus en mujeres³.

Según las estimaciones de la OMS, la incidencia del ictus en nuestro país en población adulta (por encima de los 25 años) sería de 624 nuevos casos por 100 000 habitantes y año en varones y de 511 en mujeres. Pero si

hablamos de la población por encima de los 65 años, la incidencia estimada es de 1300 casos en varones y 1117 en mujeres.

Prevalencia

Existen numerosos estudios a propósito de la prevalencia del ictus en distintas áreas, tanto en España^{4,5} como en el resto del mundo^{6,7,8} y también en distintos grupos de población⁹.

La prevalencia del ictus en los países desarrollados en población mayor de 65 años estaría entre el 6 y el 9% en varones y entre el 3 y el 6% en mujeres.

En España, según los estudios, se hallaría entre el 3,1 y el 8.5%. Las estimaciones de la OMS hablan de una prevalencia del ictus en España de 3383 por 100000 en varones mayores de 25 años, (6849 por 100000 en mayores de 65 años) y 2600 casos por 100000 en mujeres mayores de 25 años (5506 por 100 000 en mayores de 65 años)¹⁰.

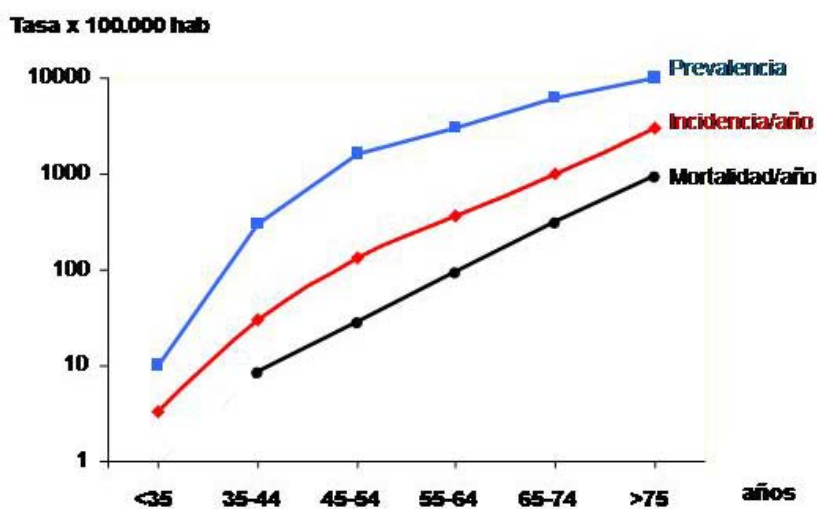
Pero la casuística recogida es incompleta, puesto que no todos los países tienen una misma metodología en el registro de casos. Existen proyectos para sistematizar la recogida de datos poblacionales que permitirían de ese modo tener una visión de la situación de conjunto europea^{11,12}.

Mortalidad

El ictus es la tercera causa de mortalidad en el mundo, según los datos de la Organización Mundial de la Salud¹³, por detrás de la cardiopatía isquémica y el cáncer, siendo responsable de aproximadamente el 10% de las muertes a nivel mundial.

Según últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), correspondientes al año 2006, el ictus supone un 9% de todas las defunciones en España, siendo la primera causa de mortalidad en mujeres¹⁴.

Este hecho guarda relación con su presentación más tardía en el sexo femenino, y la mayor esperanza de vida en mujeres, lo que se relaciona con un mayor número de complicaciones y una mayor gravedad en general.



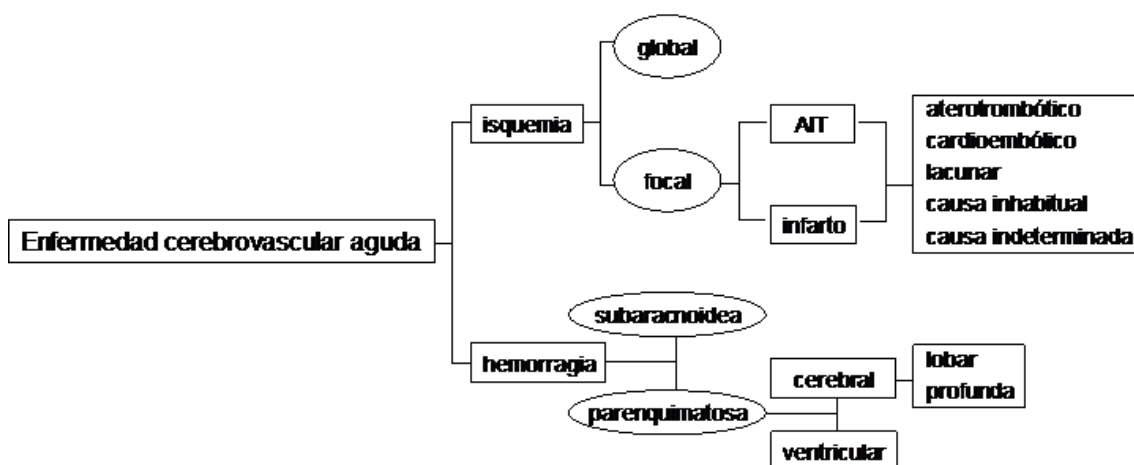
Epidemiología del ictus en relación con la edad

En un análisis de la Base de Datos de Ictus de la Sociedad Española de Neurología (BADISEN) realizado sobre 4248 pacientes ingresados por un ictus en distintos hospitales de españoles se puso de manifiesto que la incidencia por edad del ictus en la mujer supera en 4 años a la del hombre, presenta mayor incidencia de ictus cardioembólico y mayor número de complicaciones, lo que lo convierten en una patología de mayor gravedad en las mujeres¹⁵.

1.3. Clasificación

Como se ha apuntado antes, los ictus están causados por un trastorno circulatorio cerebral que ocasiona una alteración transitoria o definitiva del funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. En función de la naturaleza

de la lesión subyacente, pueden dividirse en isquemia cerebral y hemorragia cerebral.



Sin embargo, debido a la presencia de diferentes entidades nosológicas o subtipos de ictus, al perfil evolutivo, a las características de la neuroimagen, a la naturaleza, tamaño y topografía de la lesión y al mecanismo de producción y etiología, se pueden utilizar diferentes clasificaciones para describir las enfermedades cerebrovasculares.

Es importante conocer el mecanismo responsable de la enfermedad cerebrovascular, para poder efectuar un adecuado tratamiento y una eficaz prevención secundaria.

1.3.1. Isquemia cerebral focal

El 80-85% de los pacientes que sufren una enfermedad cerebrovascular aguda se ven afectados por un ictus isquémico. Debido a lo extenso y variado de estos cuadros, se han manejado diversas clasificaciones, intentando utilizar un lenguaje común que pudiera adoptarse internacionalmente.

Entre las que han encontrado una mejor aceptación y un uso más generalizado está la que se utilizó en el Laussane Stroke Registry¹⁶, sobre cuya base se asienta la clasificación utilizada por la Sociedad Española de Neurología¹⁷.

Mediante esta clasificación los ictus isquémicos se encuadran dentro de cinco grupos fundamentales:

Infarto aterotrombótico. Aterosclerosis de arteria grande

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

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

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



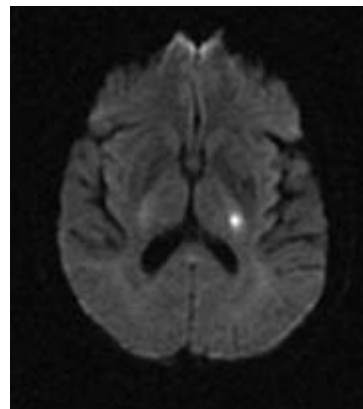
Infarto de gran tamaño

Infarto Cardioembólico

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o un tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio (menos de 3 meses), o presencia de hipocinesia cardiaca global o discinesia.

Infarto lacunar.

Infarto de pequeño tamaño (menor de 1.5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motriz, hemiparesia-ataxia y disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología. Por lo general, son la microateromatosis y la lipohialinosis de las propias arteriolas perforantes las lesiones responsables de los infartos lacunares, aunque en raras ocasiones los infartos pueden atribuirse a otros procesos subyacentes (embolia cardiaca o arterio-arterial, estados protrombóticos, etc.).



Infarto lacunar

Infarto cerebral de causa rara.

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

Infarto cerebral de origen indeterminado.

Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el que tras un exhaustivo estudio

diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inhabitual, o bien coexistía más de una posible etiología. Dentro de esta etiología indeterminada se podría plantear unas subdivisiones que aclararían mejor este apartado; cuando el estudio ha sido incompleto, cuando coexiste más de una potencial etiología y el realmente criptogénico o de causa desconocida tras un estudio completo.

1.3.1.1. Factores de riesgo

La incidencia del infarto cerebral está condicionada en gran medida por la existencia de diversos factores de riesgo que podemos subdividir en modificables y no modificables.

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

Edad: es el principal factor de riesgo no modificable. Desde los primeros estudios poblacionales¹⁸ se sabe que sólo el 5% del total de los ictus se produce en pacientes menores de 45 años de edad. Además, en los pacientes jóvenes, las causas de los ictus presentan un abanico de frecuencias distinto al de la población de más edad, con especial importancia de la patología cardíaca, que es la causa más frecuente de ictus en jóvenes¹⁹. Otras etiologías frecuentes son las vasculopatías no ateroscleróticas (disección arterial, displasias musculares, estados de hipercoagulabilidad, etc.) y alteraciones metabólicas. La enfermedad aterosclerótica, aunque se inicie en la infancia o juventud, no suele presentar manifestaciones clínicas antes de los 40 años, y si lo hace, suele deberse a alteraciones lipídicas familiares²⁰.

La mayor parte de los ictus suceden por encima de los 55 años; la incidencia prácticamente se duplica por cada década que se sobrepasa esta edad. Así, para nuestro país, la incidencia de ictus entre los 55 y 64 años se

estima en 298 casos por 100.000 habitantes y año en varones y 143 en mujeres, mientras que alcanza los 804 casos en hombres y 498 en mujeres en el rango de edad entre 65 y 74 años¹².

Sexo: como se acaba de reflejar, en varones la incidencia de ictus es superior a la de mujeres, y su edad de aparición más precoz. Sin embargo, a medida que se escoge población de más edad, la incidencia en ambos sexos se iguala: por encima de los 85 años, se estiman 1682 nuevos casos anuales por cada 100.000 varones y 1647 casos por 100.000 mujeres¹².

Raza: es conocido desde estudios clásicos como el Framingham²¹, que la arteriosclerosis carotídea extracraneal es más prevalente en personas de raza blanca, a diferencia de la intracraneal, más frecuente en razas negra u oriental²². También hay estudios que muestran una incidencia de ictus en población negra superior a la de la población blanca, pero sólo en pacientes por debajo de 75 años, edad a partir de la cual la incidencia se iguala²³.

Factores genéticos: hasta el momento no existen datos que confirmen que el ictus sea una enfermedad hereditaria. Los resultados de un amplio metaanálisis sobre estudios genéticos en ictus concluyeron la falta de una clara relación hereditaria y la necesidad de realizar estudios epidemiológicos reglados²⁴. El postulado más aceptado hoy día es el que apunta a la suma de una base genética y factores ambientales como situación determinante en la producción del ictus²⁵.

En cuanto a la herencia de los factores de riesgo vascular, se conocen alteraciones genéticas que determinan el valor de lipoproteínas plasmáticas, presión arterial, obesidad o alteración de los sistemas de coagulación.

Los factores genéticos asociados al riesgo de arteriosclerosis no son bien conocidos. En la enfermedad coronaria están especialmente vinculados con las concentraciones lipídicas asociadas a hiperlipemias familiares²⁶.

De las enfermedades cerebrovasculares con base genética clara podemos destacar entre las más relevantes el CADASIL, MELAS, homocisteinuria, etc.

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Hipertensión arterial: es el factor de riesgo modificable más importante en el ictus isquémico, como también lo es en el hemorrágico. Las cifras de TA sistólica y diastólica están relacionadas fuertemente con la incidencia de ictus isquémico y el riesgo aumenta proporcionalmente con las cifras de hipertensión. A partir de los 65 años, se estima que la HTA aumenta una unidad de riesgo por cada 10 mm Hg de incremento en la TA sistólica.

Ya con los datos del estudio Framingham se demostró que si se añade otro factor de riesgo como tabaco, diabetes o dislipemia, se produce una potenciación exponencial, pudiendo llegar a sufrir un infarto isquémico hasta el 80% de esa población²⁷. Por otra parte, el ictus es la complicación vascular más frecuente en los pacientes hipertensos, por encima de la isquemia miocárdica²⁸

La hipertensión arterial sistólica aislada entre los 60-70 años también incrementa el riesgo de ictus independientemente de otros factores²⁹. Éste sería el factor de riesgo más prevalente, que podría prevenirse hasta en el 70% de los ictus según algunos autores³⁰. Una disminución de 10-12 mm Hg en la tensión sistólica o 5-6 mm Hg en la diastólica disminuye la incidencia de ictus en un 35%³¹.

Las diversas guías y recomendaciones en la prevención del ictus recomiendan de forma general mantener tensiones arteriales en rango inferior a 140/90, mientras que para pacientes con algún otro factor de riesgo asociado se aconsejan niveles inferiores a 130/80³².

Diabetes mellitus (DM): la DM tipo 2 aumenta de forma muy importante el riesgo de ictus isquémico, entre 1,5-2 veces en varones y 2-6,5 veces en mujeres³³, mientras que no parece existir relación entre diabetes y hemorragia cerebral.

La diabetes es un factor de riesgo para el ictus independiente del sexo y de la hipertensión arterial; sin embargo, no se ha podido demostrar que un buen control de la diabetes *per se* disminuya el riesgo de ictus³⁴. En general, el control estricto de la diabetes, especialmente la de tipo 2, va unido al control de otros factores de riesgo vascular que usualmente la acompañan.

Cardiopatía: existe una relación clara entre determinadas cardiopatías y la incidencia de ictus. El infarto cerebral embólico de origen cardíaco supone entre el 20-30% de los ictus, con una tasa de recurrencia superior al de otros tipos de enfermedad vascular cerebral³⁵.

La fibrilación auricular no valvular es la responsable de la mayor parte de los ictus cardioembólicos, y de más de un tercio de todos los ictus en personas mayores de 80 años. Se consideran factores predictivos de alto riesgo embolígeno la edad (>65 años en varones, >75 años en mujeres), hipertensión arterial sistólica, disfunción ventricular izquierda, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus y embolismo previo en cualquier localización. Teniendo en cuenta que tanto la prevalencia de la fibrilación auricular como la de otros de los factores de riesgo asociados aumenta con la edad, la prevención adecuada del embolismo en estos pacientes puede prevenir un importante número de ictus³⁶.

Entre la patología cardíaca valvular la más embolígena es la estenosis mitral con una incidencia de embolismo de 3.7-4.5 % por año, que se incrementa hasta el 7% cuando asocia fibrilación auricular³⁷.

Después del primer episodio embólico el riesgo de recurrencia precoz es al menos del 13% o mayor³⁸. Además del riesgo de ictus se asocia con un elevado número de infartos cerebrales silentes detectados en pruebas de imagen³⁹.

Ataques isquémicos transitorios (AIT): aunque en sí mismos son una forma de patología isquémica, habitualmente se les incluye dentro del grupo de factores de riesgo, debido a su falsa benignidad, dado que los pacientes presentan una recuperación completa.

Los pacientes con AIT presentan mayor riesgo de ictus que la población general, siendo el período de mayor riesgo el primer año y principalmente el primer mes. Ocurren en el 25-50% de los infartos aterotrombóticos y en el 11-30% de los cardioembólicos. Los pacientes con AIT hemisféricos y estenosis carotídea de más del 70% tienen mal pronóstico, con un 40 % de riesgo de ictus en 2 años. El riesgo de ictus también es mayor en aquellos pacientes con AIT múltiples y recientes.

Enfermedad carotídea asintomática: la afectación arteriosclerótica carotídea, aunque no haya dado síntomas cerebrales ni retinianos, aumenta el riesgo de infarto cerebral. Dicho incremento está en clara relación con el grado de estenosis, así en pacientes con estenosis mayores del 75% tienen un riesgo anual de 3.3%⁴⁰. Este apartado se analiza con más profundidad en uno de los siguientes capítulos.

Dislipemias: tradicionalmente las alteraciones lipídicas se han considerado un factor de riesgo establecido para la enfermedad coronaria pero no para la enfermedad cerebrovascular⁴¹, pero dentro de los ensayos clínicos en pacientes con patología coronaria se apreció una reducción del riesgo relativo de ictus en pacientes con tratamiento hipolipemiante⁴², por lo que se han realizado distintos estudios intentando aclarar con más detalle la relación entre lípidos e ictus y el papel de los hipolipemiantes como fármacos útiles en la prevención primaria y secundaria⁴³ y en el control de la progresión de las placas carotídeas de ateroma.

Las estatinas actúan inhibiendo la enzima 3 hidroxil-3metilglutaril coenzima A reductasa, disminuyen la actividad del receptor de LDL y por tanto la entrada de LDL en la circulación sanguínea⁴⁴. Pero las estatinas además de disminuir los niveles de LDL presentan otros mecanismos de acción no hipolipemiantes denominados *pleiotrópicos* que son independientes de las cifras de LDL. Estos incluyen la mejora de la función endotelial, reducción de oxidación de LDL, acción antiinflamatoria, disminuyendo los niveles de Proteína C reactiva, estabilización de la placa de ateroma, efectos antitrombóticos y neuroprotectores⁴⁵. Se ha demostrado que en los pacientes en tratamiento con estatinas, la interrupción de éstas en la fase aguda del ictus condiciona una mayor gravedad del mismo⁴⁶.

Hábitos dietéticos/estilos de vida:

- *Tabaco:* promueve aterogénesis, disminuye el flujo sanguíneo cerebral y eleva los niveles de fibrinógeno y otros factores de la coagulación, aumenta la agregabilidad plaquetaria e incrementa la viscosidad. Multiplica el riesgo de ictus por dos, independientemente del sexo. Tras 5 años del cese del hábito tabáquico, el riesgo se iguala a los no fumadores⁴⁷. Actualmente está reconocido como un factor de riesgo independiente para el ictus, presentando los fumadores un 50% más de riesgo de ictus que los no fumadores, con independencia del sexo o la

- edad⁴⁸. Asimismo, el tabaquismo es un importante factor de riesgo de enfermedad ateromatosa carotídea⁴⁹.
- *Obesidad*: definida como un índice de masa corporal superior a 30 kg/m², se asocia a mayor incidencia de infartos aterotrombóticos aunque no está establecida su influencia directa. Probablemente esté en relación con cifras más elevadas de tensión arterial, glucemia y colesterol en estos pacientes⁵⁰.
 - *Síndrome metabólico*: la presencia de síndrome metabólico, con los distintos criterios que se siguen en la actualidad para su diagnóstico, ha demostrado ser no sólo un factor de riesgo de ictus^{51,52}, sino que puede dificultar la respuesta al tratamiento en los pacientes que lo padecen⁵³, por lo que se perfila en el horizonte como una de las patologías cuyo tratamiento puede modificar tanto la incidencia como el manejo en fase aguda del ictus isquémico⁵⁴.
 - *Alcohol*: existe una relación directa entre la cantidad ingerida y el riesgo de ictus: la ingesta menor a 30 gr/día tiene un efecto protector, probablemente debido al incremento de las cifras de HDL-colesterol y de activador tisular endógeno del plasminógeno⁵⁵. Una ingesta superior a dicha cifra induce arritmias cardíacas, altera la contractilidad de la pared cardíaca, aumenta la tensión arterial, activa la coagulación y disminuye el flujo sanguíneo, por lo que dicho consumo aumenta el riesgo tanto de ictus isquémico como el de hemorragias intracraneales⁵⁶. El alcohol es un factor de riesgo independiente para sufrir hemorragias intraparenquimatosas y subaracnoideas principalmente en jóvenes.
 - *Ejercicio físico*: existe controversia acerca de si la actividad física reduce el riesgo de ictus. Diversos estudios epidemiológicos sugieren un efecto protector medido por la regresión del engrosamiento media-intima (IMT) en arteria carótida por ultrasonografía⁵⁷. Sin embargo no está clara la relación entre el tipo e intensidad de actividad física y riesgo de ictus. Algunos estudios sólo encuentran beneficio con la realización de ejercicio de alta intensidad, de tal modo que las personas con actividad física intensa parecen tener un menor incremento en IMT que los sedentarios o aquellos que realizan una actividad moderada^{58,59}.

En un metaanálisis de los estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos para evaluar la actividad física, incidencia de ictus y mortalidad se puso de manifiesto que los individuos que realizaban ejercicio de forma asidua tenían un 27% menos riesgo de ictus o mortalidad que los individuos sedentarios y estos, a su vez, un 20% más de riesgo que los individuos con moderada actividad⁶⁰. Entre las razones por las cuales la actividad física reduce el riesgo de ictus estarían la disminución de la tensión arterial, el aumento del colesterol HDL y un papel antitrombótico, mejorando la viscosidad de la sangre y función endotelial^{61,62}.

Otros factores con menor evidencia

Desde hace algunos años se acumula evidencia que apunta hacia el posible papel predisponente o modulador que determinadas circunstancias podrían ejercer en la producción del ictus isquémico, entre ellas cabría destacar:

- Infecciones sistémicas, agudas ó crónicas, víricas o bacterianas así como parásitos y hongos que producen afectación del SNC.⁶³
- Fármacos y drogas con actividad simpaticomimética.
- Alteraciones analíticas del laboratorio como hiperhomocisteinemia y alteraciones en los distintos factores de la coagulación
- Migraña y toma de anovulatorios con alto contenido de estrógenos. Ambos factores incrementan el riesgo de ictus cuando se asocian con la presencia de otros factores de riesgo como el tabaco y la HTA.
- Síndrome de apnea del sueño

1.3.1.2. Mecanismos de producción

Existen distintas situaciones que pueden condicionar la existencia de un flujo sanguíneo insuficiente en un área concreta, lo que conduce, por

mecanismos celulares y tisulares cuyas vías se analizarán posteriormente con más detalle, a la isquemia del tejido.

Aunque en un mismo proceso puede influir más de un mecanismo simultáneamente, los mecanismos básicos serían los siguientes:

- trombosis: en un punto del árbol vascular existe una transformación patológica que condiciona la oclusión del vaso y una interrupción del flujo a ese nivel. Dependiendo de la naturaleza de la lesión subyacente, las repercusiones serán diferentes aún tratándose del mismo vaso. Así, las lesiones de instauración aguda (disecciones, complicaciones de placa ateromatosa) conllevan por lo general infartos más extensos que aquellas que tiene lugar de forma más lenta (lesiones ateromatosas extensas, lipohialinosis).

- embolismo: la oclusión del vaso se produce por un material que proviene de otro punto del torrente circulatorio. La naturaleza de los émbolos puede ser muy diversa, siendo la composición más frecuente los agregados fibrinoplaquetarios, pero pudiendo ser gas, grasa, cristales de colesterol, material celular o infeccioso, etc.

La oclusión embólica suele tener lugar en puntos en que el calibre vascular disminuye abruptamente, tales como bifurcaciones o estenosis vasculares previas. Dentro de las características de los cuadros embólicos está el que no exista una fase de progresión de los síntomas, sino que la clínica se presenta en su máxima extensión desde el primer momento

- fracaso hemodinámico: en situaciones en las que un todo un lecho vascular sufre una disminución importante del flujo sanguíneo pero

sin llegar a una interrupción completa, existen áreas a las que el flujo residual puede resultar insuficiente para mantener las funciones tisulares normales. Estas regiones que sufren más el compromiso circulatorio suelen ser las más distales, o aquellas que dependen parcialmente de dos territorios vasculares diferentes, y que reciben el nombre de territorios frontera.

El correcto diagnóstico de los mecanismos responsables de la enfermedad cerebrovascular en un paciente es fundamental para un adecuado tratamiento tanto en la fase aguda como para una posterior prevención secundaria adecuada.

1.3.1.3. Etiología

Son numerosas las patologías subyacentes que pueden conducir a un ictus isquémico, por los mecanismos descritos en el capítulo anterior.

Aunque la forma de presentación clínica y los factores de riesgo que se conozcan sugieren la patología de base de cada paciente desde el momento de su ingreso, en la mayor parte de los casos la etiología del ictus no se encuentra sino a posteriori, y sólo se llega a definirla mediante un cuidadoso estudio.

En ese proceso con frecuencia se encuentran factores de riesgo ignorados previamente por el paciente, lo que permite, al alcanzar el diagnóstico etiológico, instaurar los distintos tratamientos precisos para una prevención secundaria más eficaz.

La coexistencia de distintas patologías de base potencialmente responsables de un ictus isquémico puede llevar a confusión o a dudas acerca de cuál ha sido la directamente implicada en su génesis o mediante qué mecanismos se ha producido. En cualquier caso, la detección de patología que

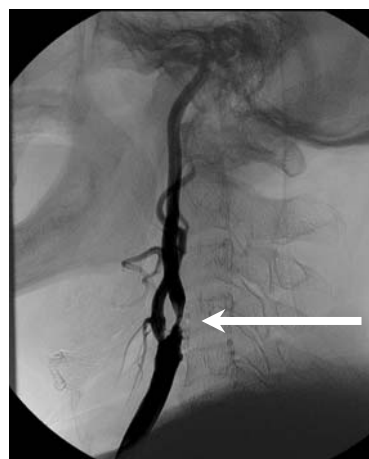
puede condicionar en el futuro un nuevo ictus permite abordar de forma más agresiva y eficaz para el paciente el tratamiento preventivo, ya sea considerado como prevención primaria o secundaria.

1.3.1.3.1. Aterosclerosis de grandes vasos extracraneales

La transformación ateromatosa de la pared de los troncos arteriales cervicales se encuentra relacionada con la mayor parte de los procesos isquémicos cerebrales. Los factores de riesgo que más influyen en la aterogénesis son básicamente la hipertensión arterial, el tabaquismo, la hiperlipemia y la diabetes mellitus, de los que ya se ha hablado anteriormente.

Las placas ateromatosas se localizan más frecuentemente en el origen de la carótida interna. La mayor parte de las lesiones son asintomáticas, al ser de pequeño tamaño y estar tapizadas por endotelio.

Las placas se convierten en sintomáticas, generando isquemia en el parénquima cerebral, por uno de los mecanismos descritos en el capítulo anterior:



Estenosis carotídea

- *trombosis*: las complicaciones dentro de la placa ateromatosa, como la hemorragia intraplaca, pueden conducir a un aumento rápido del volumen de la misma, pudiendo llegar a ocluir por completo la luz del vaso. Asimismo, las ulceraciones de la superficie de la placa que dejan expuesto el material subendotelial a la luz del vaso, favorecen la agregación plaquetaria y la formación de trombos intraluminales que pueden conducir a la oclusión. Dado que la presencia de ulceraciones se relaciona con el grado de estenosis, ambos mecanismos pueden sumarse, condicionando la oclusión vascular.

- *embolismo arterio-arterial*: se produce un embolismo distal, generalmente en circulación intracraneal, por un material embólico formado en una placa ateromatosa asentada en una arteria proximal extracraneal, bien sea la aorta ascendente o alguno de los troncos supraaórticos.

Atendiendo a los distintos mecanismos de formación del émbolo sobre la placa ateromatosa, la naturaleza del mismo puede variar:

- o agregados fibrinoplaquetarios formados sobre la superficie. En la mayoría de los casos estos agregados terminan autodisolviéndose en breve espacio de tiempo y constituyen el sustrato fisiopatológico del AIT.
- o trombo rojo estructurado. Sobre un agregado fibrinoplaquetar se añaden otros elementos formes de la sangre. En la mayoría de los casos son los responsables de los infartos cerebrales territoriales establecidos de origen aterotrombótico.
- o material procedente de la ruptura de una placa, con alto componente de fibrina y cristales de colesterol.

En todos los casos se producen de forma más frecuente si la placa está ulcerada, por la facilitación de la agregación plaquetar y la formación de trombos que se ha descrito más arriba.

- *alteraciones hemodinámicas*: una importante reducción del calibre vascular carotídeo conlleva una disminución de la presión de perfusión y el flujo sanguíneo a nivel distal. Por el tipo de circulación terminal del cerebro, los territorios más comprometidos son los correspondientes a las arteriolas corticales, que se verán más o

menos afectados dependiendo del grado de estenosis y de la capacidad de la circulación colateral.

Esta circulación colateral, que puede suplir en parte el flujo que no es aportado por el vaso principal, se hace más patente en los territorios que sufren la baja presión de forma crónica, de forma que en muchas ocasiones una estenosis importante de un vaso, si es de origen ateromatoso es muy bien tolerada clínicamente, al gestarse de forma crónica, lo que no sucede en oclusiones de instauración brusca (embolismos, disecciones vasculares), donde la circulación colateral no está capacitada para mantener un flujo suficiente.

1.3.1.3.2. Aterosclerosis intracraneal

En ocasiones las lesiones ateromatosas de la pared arterial se localizan primariamente en los grandes vasos intracraneales. Parecen existir importantes diferencias entre las distintas razas en cuanto a la propensión a presentar esta patología, siendo más frecuentes en individuos de raza negra, asiáticos e hispanos, sugiriendo una predisposición genética. Las estenosis intracraneales podrían ser la causa del 6-15 % de los casos de ictus isquémicos²².

La peculiaridad de esta patología estriba en la dificultad para el diagnóstico y abordaje terapéutico, comparativamente con las estenosis extracraneales. Los mecanismos por los que la placa ateromatosa intracraneal puede relacionarse con la isquemia son similares a los de la placa extracraneal, aunque su historia natural es menos conocida.

1.3.1.3.3. Arteriopatía de pequeño vaso (arterioloesclerosis)

Los vasos perforantes de pequeño calibre son los responsables de la irrigación de las áreas profundas del cerebro. Su oclusión da lugar a isquemias localizadas, que debido a su morfología y pequeño tamaño se denominan

infartos lacunares. Son infartos de localización profunda de menos de 1,5 cm de diámetro máximo.

La principal causa de la patología los vasos perforantes en su conjunto es la hipertensión arterial, seguida de la diabetes mellitus y la edad avanzada; pero no todos los vasos tienen la misma afectación ni el mismo grado, pudiendo presentarse distintos tipos de procesos, que pueden contribuir a la oclusión del vaso. Los cambios histopatológicos característicos son: la *lipohialinosis*, los *microateromas*, la *necrosis fibrinoide* y los *microaneurismas*, estos últimos relacionados fundamentalmente con fenómenos hemorrágicos.

1.3.1.3.4. Embolismo cardiogénico

La obstrucción de un vaso intracraneal por parte de un trombo formado en las cavidades cardiacas puede considerarse el mecanismo causante de entre el 20 y el 30% de los infartos cerebrales. Las patologías cardiacas más frecuentemente responsables en la formación de trombos intracavitarios son:

- trastornos del ritmo cardiaco: fibrilación auricular crónica o paroxística (la más frecuente), enfermedad del seno
- valvulopatías: prótesis valvulares (especialmente las mecánicas y más si son mitrales), estenosis o insuficiencias valvulares, endocarditis bacterianas o inflamatorias, prolapso de la válvula mitral,
- alteraciones miocárdicas: infarto de miocardio, aneurismas, miocardiopatía dilatada.
- otras (menos frecuentes): mixoma auricular, cirugía cardiaca, aneurismas de septo auricular.

El tamaño y la naturaleza de los émbolos de origen cardiaco guardan relación con la cardiopatía subyacente, siendo así que los émbolos de origen auricular o ventricular suelen por lo general ser más grandes y ricos en fibrina que los originados por otros procesos (vegetaciones valvulares, aneurismas de

septo), que pueden contener, calcio, vegetaciones bacterianas, células tumorales, etc.

1.3.1.3.5. Otros embolismos.

Existen otras causas de embolismo cerebral menos frecuentes que el cardiogénico, pero que deben ser consideradas en pacientes con antecedentes o clínica compatibles:

- embolismo arterio-arterial no ateromatoso, asociado con otras patologías arteriales, que se describen más adelante.
- embolismo paradójico: en ocasiones, un trombo formado en el sistema venoso sistémico puede llegar a ocluir un vaso en la circulación cerebral, si existe una comunicación anómala entre la circulación pulmonar y la sistémica. Este cortocircuito tiene su localización más frecuente en el septo interauricular, en la forma de un foramen oval permeable⁶⁴ o una comunicación interauricular, y con menos frecuencia en una fístula arteriovenosa pulmonar. Por cualquiera de estos circuitos anómalos, un trombo formado en venas profundas de los miembros inferiores o del plexo venoso pélvico puede alcanzar la circulación cerebral.
- embolismo gaseoso, graso o por cuerpos extraños: exigen la entrada de estos materiales en el sistema vascular, generalmente asociado a fracturas, traumatismos o procedimientos invasivos de algún tipo.

1.3.1.3.6. Trombosis venosas

La formación de un trombo en una de las venas intracraneales puede responder a muy diversos orígenes, aunque las vías comunes suelen ser: enlentecimiento importante del flujo venoso, estado protrombótico o procoagulante, alteraciones de la pared del vaso o, muy raramente, embolismo.

La localización más frecuente de la trombosis venosa intracraneal es el seno longitudinal superior y sus ramas tributarias.

Sea cual sea la causa de la trombosis, el mecanismo de producción de la isquemia es la dificultad para el retorno venoso, con lo que se produce una congestión en el sistema venular y capilar y finalmente el colapso metabólico del tejido que no mantiene una suficiente renovación de la perfusión. Característicamente suelen ser infartos con componente edematoso y hemorrágico asociado, debido a la rotura por presión de los pequeños vasos congestionados.

1.3.1.3.7. Disección arterial.

Puede relacionarse con el 5% de los ictus isquémicos de pacientes jóvenes. Se denomina disección arterial a la aparición de un tercer espacio en la pared arterial, generalmente por un hematoma en la capa media, que aumenta progresivamente de tamaño reduciendo la luz vascular. El hematoma puede abrirse paso hacia la adventicia, formando una colección sacular denominada pseudoaneurisma (puesto que no está conectado con la luz vascular) o romper la íntima y conectar con la luz, dando lugar a fenómenos tromboembólicos además de los problemas hemodinámicos que puede causar la reducción del calibre vascular. En la mayor parte de los casos no es posible establecer si la sangre localizada en la pared procede de la luz arterial, y a través de una rotura de la íntima entra a la pared arterial, o surge de una rotura primaria de los vasa vasorum de la capa media.

Las arterias carótidas internas en su trayecto extracraneal son los vasos más frecuentemente afectados. Las causas de la disección permanecen desconocidas en un buen número de casos, las denominadas disecciones espontáneas, o en relación con mínimos traumatismos locales o con giros forzados del cuello; una minoría de casos se producen en arterias con patología previa (displasia fibromuscular, enfermedades del colágeno, lupus, o ateromatosis). La proximidad de la arteria a los procesos transversos de las

vértebras cervicales justificaría la compresión del vaso como proceso inicial de la disección; el hallazgo de un hematoma en la pared posterior de la arteria apoya el origen traumático de la disección.

Las arterias vertebrales son los segundos vasos más afectados por las disecciones. El segmento más afectado es el extracraneal en su porción final (V3) coincidiendo con el giro que realiza la arteria antes de entrar en la fosa posterior. Las causas de las disecciones de las arterias vertebrales son las mismas que en el caso de las carótidas.

1.3.1.3.8. Isquemia de causa hemodinámica.

Situaciones de bajo flujo sanguíneo cerebral global debidas a fallo cardiaco, shock o hipotensión grave mantenida, pueden ser causa de isquemia cerebral global. La isquemia comienza a producirse en áreas con peor tolerancia a la misma, que generalmente se corresponden con territorios distales vasculares o a tipos concretos de células (hipocampo, células de Purkinje en el cerebelo).

Las lesiones son generalmente simétricas; su extensión y gravedad dependen del tiempo y de la naturaleza del fallo hemodinámico global. Si existe una marcada asimetría, hay que sospechar que exista además estenosis en algún territorio vascular, que condicione una peor tolerancia local, como se ha descrito más arriba.

1.3.1.3.9. Arteriopatías inflamatorias

Las arteriopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten un mecanismo inmunológico en el origen del daño en la pared arterial. El depósito de inmunocomplejos, la lesión vascular directa por anticuerpos sintetizados contra antígenos de la propia pared vascular, la activación del complemento y la actividad de la inmunidad celular

con ocasional formación de granulomas son diversos mecanismos que colaboran al resultado final de la inflamación de la pared de los vasos (vasculitis) y la consiguiente reducción del calibre vascular. La inflamación de los vasos puede ser generalizada, con un estrechamiento global de la luz del vaso, o segmentaria, en cuyo caso aparece un patrón de luz irregular en el trayecto de las arteriolas.

Los cuadros vasculíticos más frecuentes en el cerebro son las arteritis de células gigantes (arteritis de la temporal, arteritis de Takayasu); las vasculitis necrotizantes (PAN, Wegener,) y el lupus eritematoso sistémico. En ocasiones se demuestra enfermedad inflamatoria arterial localizada exclusivamente en el cerebro, a lo que se ha denominado vasculitis aislada del sistema nervioso central; para establecer este diagnóstico es preciso excluir otras vasculitis sistémicas que cursen con cuadro similar.

1.3.1.3.10. Vasoespasmo.

El vasoespasmo es la reducción del calibre arterial debido a la contracción de la musculatura lisa de las paredes arteriales que se produce en relación con la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo. Es la complicación más grave y frecuente de la hemorragia subaracnoidea aneurismática. Comienza típicamente días después de la hemorragia (entre 3 y 5 días después) y se resuelve espontáneamente en el curso de 2-3 semanas.

Se han postulado numerosos mediadores para este proceso, cuya intensidad se correlaciona con la cantidad de sangre extravasada. Tanto la contracción como la relajación de la musculatura lisa es un proceso activo en el que interviene un sistema de fosforilación regulado por calcio; para que se produzca la relajación es preciso que descendan los niveles intracelulares de calcio, que están elevados en la hemorragia subaracnoidea, por lo que se considera a este ión uno de los principales mediadores de la vasoconstricción mantenida.

La reducción de la luz del vaso debida al vasoespasmó puede, dependiendo del grado de la misma, ser asintomática o relacionarse con fenómenos isquémicos que pueden ir desde un déficit exclusivamente distal (en territorios frontera) hasta una oclusión completa del tronco principal del vaso afectado, causando un infarto territorial. En el caso de la hemorragia subaracnoidea espontánea hasta un 50 % de los pacientes la presentan y la mitad de ellos desarrollarán un infarto establecido⁶⁵.

1.3.1.3.11. Tóxicos.

La relación del abuso de sustancias con la enfermedad cerebrovascular isquémica se establece por distintos mecanismos:

- vasculitis: mediada por mecanismos inmunológicos desencadenados por la sustancia de abuso, se produce inflamación de la pared vascular, con la consiguiente reducción del calibre de los vasos y la disminución de la presión de perfusión. Este mecanismo se ha relacionado con el consumo de opiáceos, cocaína y anfetaminas y sus derivados.
- vasoconstricción: se ha relacionado con el consumo de cocaína y anfetaminas, aunque los mecanismos por los cuales las drogas inducen la vasoconstricción no están siempre plenamente definidos
- mediados por otros factores de riesgo: el consumo de determinadas sustancias puede favorecer la aparición de otras causas de ictus isquémicos, como pueden ser las alteraciones cardíacas (cocaína, alcohol), las arteriopatías (tabaco), embolias paradójicas relacionadas con la administración de sustancias por vía intravenosa (talco, aire).

1.3.1.3.12. Estados protrombóticos y de hipercoagulabilidad.

Alteraciones en los sistemas que regulan la activación de la coagulación y la fibrinólisis endógenas que de forma fisiológica actúan en la sangre pueden favorecer la formación de coágulos en la circulación cerebral. Son de especial riesgo para la aparición de trombosis en el sistema venoso, aunque pueden relacionarse también con infartos arteriales.

Los distintos mecanismos por los que pueden producirse estas alteraciones serían principalmente los siguientes:

- aumento de los elementos sanguíneos circulantes: poliglobulias, trombocitosis, drepanocitosis, leucemias.
- alteraciones de la coagulación: déficit de antitrombina III, proteína C o proteína S, mutación del factor V de Leiden, coagulación intravascular diseminada
- alteraciones de la fibrinólisis: déficit de plasminógeno, disfibrinogenemia.
- autoanticuerpos antifosfolípido: anticardiolipina, anticoagulante lúpico,

1.3.1.3.13. Infarto migrañoso.

Los pacientes que padecen migraña presentan un mayor riesgo de padecer un ictus isquémico. Esta relación, sin embargo, puede establecerse en tres niveles:

- pacientes que padecen ambos síndromes pero que no parecen estar relacionados (sin relación temporal o con causa conocida para el ictus)
- pacientes diagnosticados de migraña primaria pero en los que existe una causa orgánica que genera la cefalea y posteriormente el ictus (una malformación vascular, una disección vascular intracraneal, por ejemplo)
- pacientes en los que el ictus acontece dentro de un ataque de migraña

Incluso en estos últimos no siempre es fácil determinar que realmente sea un infarto de origen migrañoso, en especial en pacientes que tengan asociados otros factores de riesgo vascular. Las clasificaciones actuales sólo consideran el infarto migrañoso en los pacientes que padezcan migraña con aura y no en otros tipos de migraña.

Se han postulado distintos mecanismos que podrían unir la relación causa-efecto entre estas patologías: la disminución del flujo sanguíneo regional que acompaña a los ataques de migraña podría ser tan intensa como para traspasar el umbral de la tolerancia isquémica; debido a agregación plaquetar en la luz de los vasos afectados; por alteraciones bioquímicas comunes para la isquemia y la migraña (liberación de péptidos vasoactivos, activación de citoquinas, etc.).

1.3.1.3.14. Angiopatías hereditarias

CADASIL (Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía): descrito por primera vez por Stevens y Sourander en 1977⁶⁶. Los vasos de estos pacientes presentan un engrosamiento de su pared debido a un depósito de material no amiloide, con fragmentación de la lámina elástica y reducción del calibre, produciéndose infartos subcorticales de repetición por la oclusión de los vasos. La alteración genética responsable de este síndrome es la mutación del gen notch 3 localizado en el cromosoma 19⁶⁷. Es típica la aparición de ictus lacunares repetidos en edades tempranas en ausencia de factores de riesgo vascular, migraña, alteraciones psiquiátricas y demencia subcortical⁶⁸. El diagnóstico se basa en una clínica sugestiva, existencia de pruebas de neuroimagen compatibles (fundamentalmente con presencia de leucoencefalopatía e infartos múltiples) y estudio por microscopía electrónica de biopsia de piel y análisis genético.

MELAS (miopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus): es una enfermedad mitocondrial con mecanismos de producción del

ictus desconocidos, se han implicado trastornos de la pared vascular y disfunción del metabolismo cerebral⁶⁹. Se caracteriza por la aparición de episodios repetitivos de vómitos, acidosis láctica y episodios recidivantes de hemiparesia o ceguera cortical con lesiones en la RMN craneal que no siguen un territorio vascular típico⁷⁰. La alteración molecular radica en el DNA mitocondrial que es aportado por el gameto femenino por lo que se transmite por el sexo femenino a toda su descendencia⁷¹. El diagnóstico se realiza por biopsia muscular donde aparecen las típicas fibras rojas rotas.

Homocisteinemia: mediante un patrón hereditario autosómico recesivo se transmite esta enfermedad, que presenta niveles altos de homocisteína en sangre y orina. Los niveles altos de este aminoácido en sangre alteran el endotelio vascular y favorecen el desarrollo de una aterosclerosis prematura, presentando ictus isquémicos de origen aterotrombótico en edades tempranas (cuarta década).

1.3.2. Ictus hemorrágicos

Entre las enfermedades cerebrovasculares, el grupo patológico de las hemorragias supone en torno al 15- 20% de los casos incidentes de ictus⁷², considerando únicamente las hemorragias intracraneales espontáneas, y excluyendo aquellas relacionadas con traumatismos craneoencefálicos.

Conceptualmente, se trata de una extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal, secundaria a la rotura de un vaso sanguíneo, arterial o venoso, por diversos mecanismos.

Los términos hemorragia y hematoma se utilizan indistintamente, implicando ambos la salida de la sangre al espacio extravascular, dentro del parénquima cerebral. Sin embargo, con el primer término se suele hacer referencia al acúmulo poco circunscrito de sangre infiltrando difusamente el

tejido nervioso, con tendencia a abrirse al espacio ventricular o subaracnoideo; y con el segundo término habitualmente se designa a un sangrado más delimitado, que produce efecto de masa dentro del parénquima cerebral.

En ocasiones, la presencia de hemorragia intracerebral, en especial la de localización profunda, viene condicionada por la existencia de la misma arteriopatía de pequeño vaso responsable de la isquemia en esas mismas áreas, por lo que comparte tanto los factores de riesgo como las indicaciones de tratamiento preventivo, de la patología isquemia de pequeño vaso.



Hematoma profundo

2. ISQUEMIA CEREBRAL

2.1. Concepto

Por cualquiera de las causas detalladas en el capítulo anterior, y por medio de los mecanismos también descritos, se produce como resultado final un enlentecimiento o interrupción del flujo sanguíneo que impide que un área de tejido cerebral reciba el oxígeno y los nutrientes necesarios para mantener una actividad metabólica suficiente. Cuando esto sucede, las células de esa región mueren en poco tiempo.

Esta situación no se alcanza de forma instantánea ni simultánea por todo el tejido afectado, sino de forma escalonada, en un proceso caracterizado por lo que se ha denominado la **cascada isquémica**, promovida por mediadores bioquímicos inducidos por la muerte celular. Esta cascada puede afectar a células que estén más allá del núcleo isquémico, en la región denominada *penumbra*, donde el flujo sanguíneo se encuentra comprometido pero no interrumpido. Esta región es muy interesante desde el punto de vista terapéutico, ya que sería lo que podríamos denominar “zona recuperable”, en la cual, con el debido tratamiento, se evitaría la progresión del infarto y el aumento del número de células que mueren, si se consigue instaurar un tratamiento lo suficientemente efectivo en el momento adecuado.

El término *infarto isquémico* fue utilizado por vez primera por los neurólogos canadienses Vladimir C. Hachinski y John Norris. A comienzos de la década de los noventa, la NSA (National Stroke Association -Asociación Nacional de Ictus- de Estados Unidos) comienza a utilizar este término, ya que es más descriptivo y realista que la palabra “stroke” (ictus). Mediante este cambio se pretende ubicar a la isquemia cerebral en su verdadera dimensión y con ello concienciar a especialistas y pacientes de la importancia decisiva que tiene un tratamiento inmediato y adecuado de la enfermedad cerebrovascular.

2.2. Fisiopatología

La pérdida de flujo sanguíneo cerebral conlleva inicialmente la interrupción de la comunicación eléctrica entre las células. Si la circulación no se reestablece con la suficiente prontitud, se produce un fracaso del sistema metabólico intracelular y de las bombas iónicas de membrana. Llegado este punto, puede considerarse que el tejido es irrecuperable desde el punto de vista funcional aunque se recupere el flujo sanguíneo.

Debido a la particular disposición anatómica del sistema vascular, en los procesos isquémicos generalmente existe una zona central o *core* que depende de forma completa para su viabilidad del aporte sanguíneo del vaso ocluido, mientras que existe otra zona periférica que mantiene cierta actividad metabólica dependiente de la circulación colateral y que se denomina penumbra isquémica, ya que si la isquemia se mantiene, finalmente también acaba infartándose de forma completa.

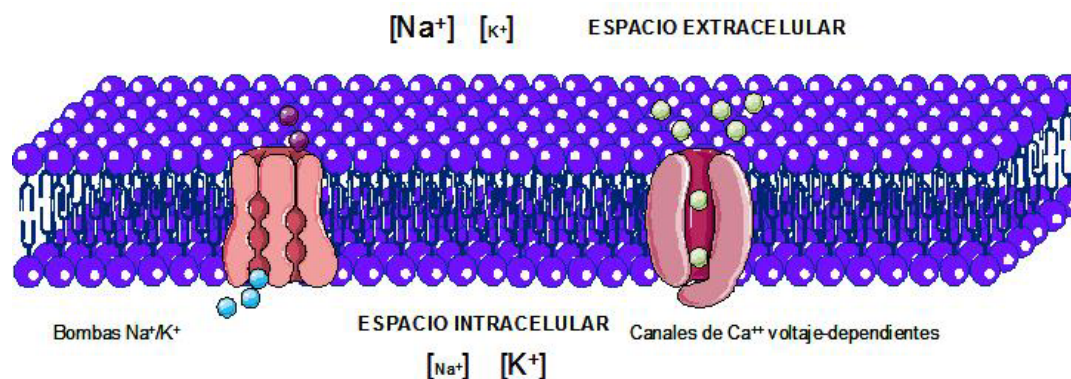
La progresión del ictus isquémico supone, entre otros mecanismos, la conversión de penumbra en una zona de lesión irreversible. La mayor demanda metabólica originada por las ondas de despolarización recurrente que aparecen en la zona de la penumbra isquémica, ocasiona una mayor demanda energética. Estas mayores exigencias de aporte de nutrientes no pueden ser cumplimentadas ante un FSC muy reducido, por lo que el umbral de perfusión se hace cada vez más crítico, y zonas de penumbra se incorporan progresivamente al parénquima cerebral no viable.

Sin embargo, como toda la zona de penumbra isquémica es clínicamente expresiva, es probable que, en los casos de un deterioro clínico neurológico, esté implicado no sólo la muerte tisular de la zona de penumbra, sino también el reclutamiento de la región de oligohemia más periférica⁷³.

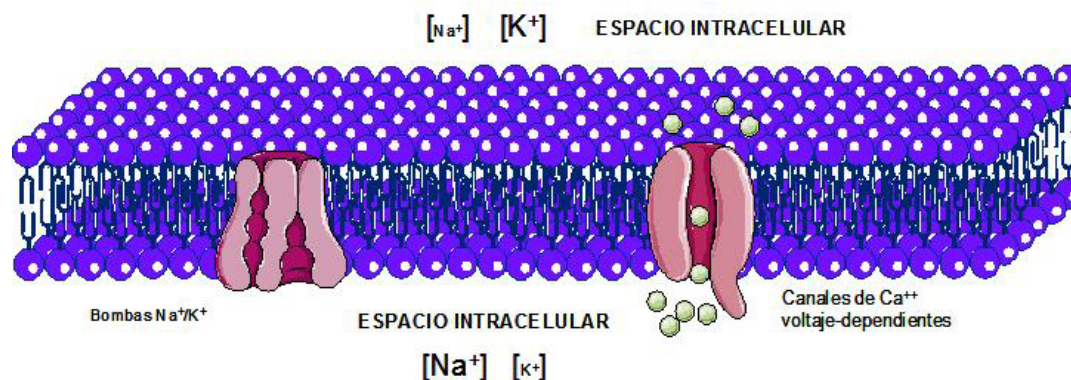
Con niveles de FSC inferiores a 22 ml/100 g/min se produce la liberación de grandes cantidades de glutamato y de otros aminoácidos neuroexcitadores, capaces de inducir ondas de despolarización recurrentes en la zona de penumbra isquémica⁷³. El glutamato es el más potente predictor bioquímico de

infarto cerebral progresivo: niveles plasmáticos de glutamato superiores a 200 micromol/l en las primeras 24 h desde el inicio de la sintomatología, predicen el deterioro neurológico con una probabilidad del 92%⁷⁴. Concentraciones elevadas de glicina también se han asociado con el aumento de la frecuencia de deterioro neurológico precoz⁷⁴. El aumento de la concentración de glutamato y glicina, y la disminución de la concentración del GABA en plasma, son también importantes predictores de deterioro neurológico en las primeras 48 horas del curso clínico en los infartos lacunares, especialmente en los localizados en los núcleos de la base⁷⁵.

En condiciones normales, el gradiente electroquímico transmembrana se basa en la función de las bombas de Na^+/K^+ dependientes de ATP, encargadas de extraer Na^+ del interior celular e introducir K^+ , manteniendo así una diferencia de concentraciones de estos cationes a ambos lados de la membrana sobre la que sustenta la excitabilidad de la misma..



Tras un ictus isquémico, la disminución en el aporte de oxígeno y glucosa produce una caída importante de los niveles de ATP, de forma que se ve comprometido el funcionamiento de las bombas Na^+/K^+ dependientes de ATP. Este hecho provoca una caída rápida del K^+ intracelular, que induce la despolarización de las membranas neuronales, lo que va a determinar la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y una entrada masiva de este catión al espacio intracelular.



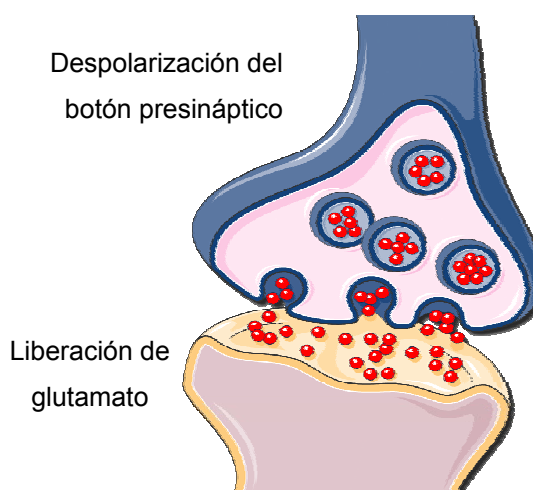
La circulación del Ca^{2+} a través de estos canales llega a duplicar la concentración de calcio iónico intracelular ($[\text{Ca}^{2+}]_i$), originando una brusca despolarización de la membrana neuronal^{76,77}.

La formación de diversas especies reactivas de oxígeno (ROS: reactive oxygen species) tales como el óxido nítrico, el anión superóxido o el radical hidroxilo y de otras especies reactivas como el peróxido de hidrógeno o el anión peroxinitrito, da lugar a que se produzcan alteraciones en algunos de los constituyentes celulares como proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Además, la inducción de endonucleasas va a desencadenar procesos apoptóticos debidos a modificaciones en la expresión génica.

2.3. Citoquinas y mediadores de daño oxidativo.

El cambio del balance iónico transmembrana condicionado por el fracaso energético deriva en la liberación de cantidades excesivas de glutamato y de otros aminoácidos excitadores.

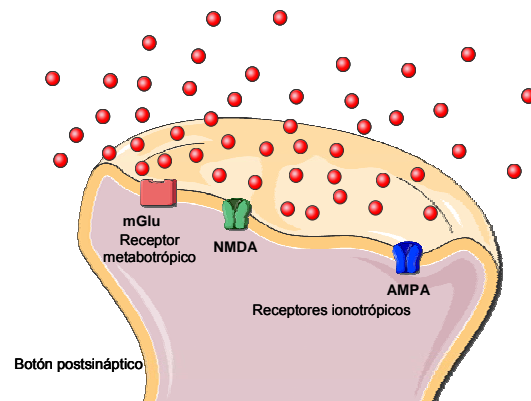
Así, tras una caída de ATP grave, los transportadores neuronales de glutamato,



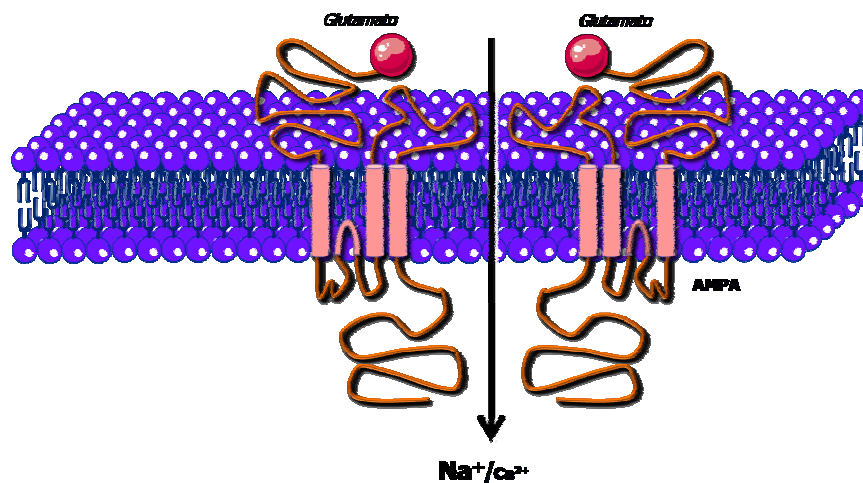
habitualmente encargados de su recaptación hacia el interior celular, dejan de funcionar e incluso funcionan en sentido contrario, lo que incrementa aún más la concentración extracelular de glutamato⁷⁸.

Las variantes genéticas que pueden condicionar una peor función de los transportadores de glutamato también se relacionan con peor evolución ante la isquemia⁷⁹.

La concentración creciente de glutamato extracelular estimula receptores de membrana metabotrópicos e ionotrópicos, fundamentalmente el AMPA y el NMDA:

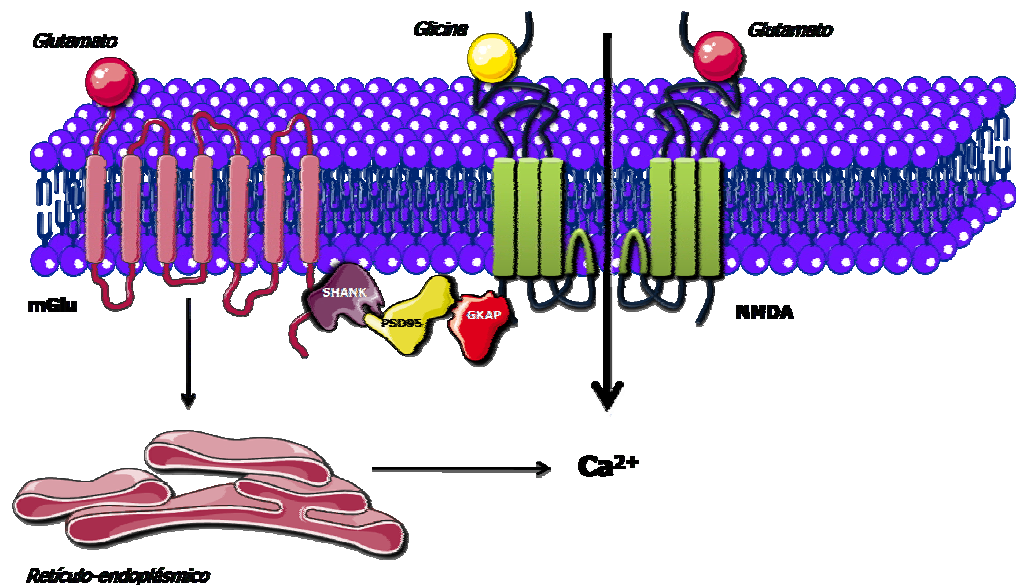


- La estimulación del receptor AMPA consigue una mayor despolarización de la membrana al aumentar la $[\text{Na}^+]_i$, induciendo la liberación de más glutamato, ocasionando edema celular y abriendo nuevos canales no específicos voltaje-dependientes permeables al Ca^{2+} . Además, la activación del receptor AMPA contribuye a sensibilizar aún más receptores NMDA.

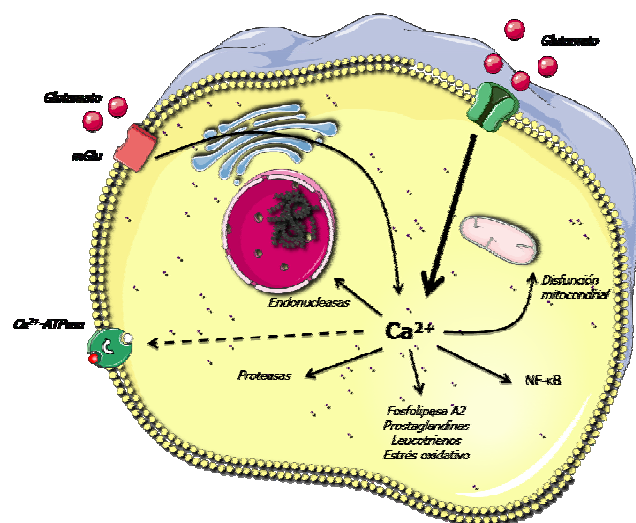


- La estimulación de los receptores NMDA es responsable del notable aumento de la concentración intracelular de calcio y de la puesta en

marcha de la cascada isquémica Ca^{2+} -dependiente, que originará la muerte celular.



El aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ es un factor clave en los procesos que conducen al daño neuronal irreversible. Este incremento del calcio intracelular activa una serie de enzimas -proteínquinas, proteasas, endonucleasas, proteínfosfatasa y sintasa del óxido nítrico (NOS)- y condiciona la expresión de varios genes de respuesta inmediata.



En la isquemia cerebral, si la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) es superior a la capacidad antioxidante de las neuronas, se originan alteraciones de algunos constituyentes celulares, como proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Las ROS responsables del estrés oxidativo en las neuronas son radicales libres como el anión superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) y el óxido nítrico (NO^{\bullet}) y otras especies reactivas que aunque

no son radicales libres son muy tóxicas como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el peroxinitrito (ONOO^-)⁸⁰.

El anión superóxido $\text{O}_2^{\bullet-}$ se genera a través de múltiples vías metabólicas y es la ROS que inicia la cascada del estrés oxidativo en la isquemia cerebral. La activación del receptor NMDA estimula la fosfolipasa A2, con la consiguiente liberación de ácido araquidónico, prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. El $\text{O}_2^{\bullet-}$ es formado durante el metabolismo del ácido araquidónico y estimula nuevamente la fosfolipasa A2, constituyendo un feedback positivo. Existen otras fuentes de $\text{O}_2^{\bullet-}$ como son: la conversión de la xantina-deshidrogenasa en xantina-oxidasa, los neutrófilos infiltrados y las mitocondrias dañadas. El $\text{O}_2^{\bullet-}$ actúa en el interior de la neurona donde se produce, ya que es incapaz de atravesar la membrana neuronal. Sin embargo, mediante la acción de la superóxido dismutasa, el $\text{O}_2^{\bullet-}$ se transforma en H_2O_2 , que es fácilmente difusible en la célula donde se origina y en las neuronas situadas en la proximidad, aunque es tóxico, también existen potentes sistemas detoxificantes fisiológicos como la glutatión peroxidasa⁸⁰.

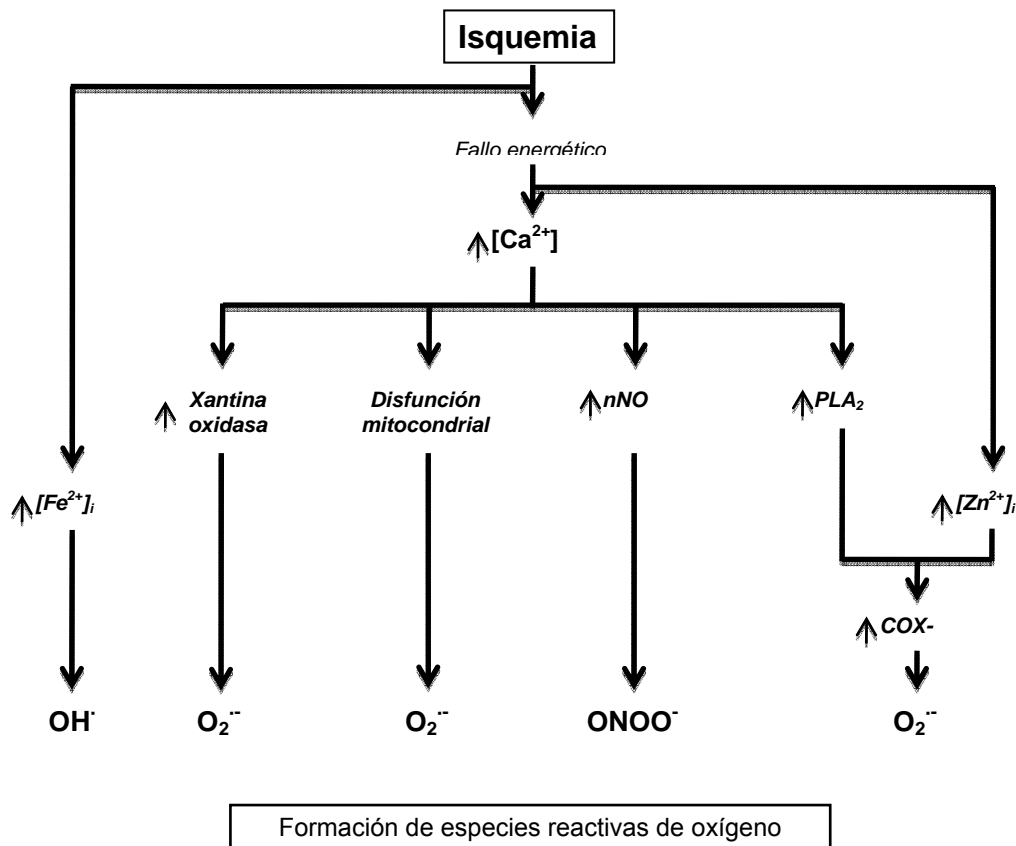
El NO^{\bullet} es un gas inorgánico, permeable, difusible, con gran capacidad reactiva y constituye el primero de una nueva clase de sustancias moduladoras⁸¹. El NO^{\bullet} es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina por medio de la acción de la enzima sintasa del óxido nítrico (NOS). En situaciones fisiológicas, el NO^{\bullet} actúa como un mensajero neuronal. Sin embargo, en algunas situaciones patológicas, como la isquemia, se origina una elevada producción de NO^{\bullet} , que se ha puesto en relación con mecanismos antagónicos de neurotoxicidad y de neuroprotección. La acción diferente del incremento del NO^{\bullet} depende del tipo de NOS que intervenga.

En la actualidad se conocen tres isoformas de la NOS: la neuronal (nNOS), la endotelial (eNOS) y una forma inmunológicamente inducida (iNOS). El aumento de la producción de NO^{\bullet} mediado por la acción de la nNOS origina una lesión neuronal inmediata, y la iNOS contribuye al daño neuronal retardado; sin embargo, la producción de NO^{\bullet} mediada por la eNOS actúa como

neuroprotector, induciendo la relajación de la fibra muscular lisa y el mantenimiento del FSC regional⁸².

La excitotoxicidad por estímulo NMDA en gran parte está mediada por la formación del NO^\bullet ^{83,84}. En situaciones de isquemia, la activación de los receptores NMDA y la entrada de Ca^{2+} estimula la nNOS y se produce aumento de la síntesis de NO^\bullet . La estimulación de la nNOS tiene lugar fundamentalmente a través del Ca^{2+} unido a la calmodulina; además, la calcineurina desfosforila la nNOS y la activa para producir mayores cantidades de NO^\bullet .

La toxicidad del NO^\bullet depende de su reacción con el $\text{O}_2^{\bullet-}$. La formación de NO^\bullet en presencia de un exceso de $\text{O}_2^{\bullet-}$ origina el anión ONOO^- , que es el responsable directo de la lisis neuronal al reaccionar con grupos sulfhidrilo, proteínas, lípidos y con los ácidos nucleicos⁸⁵.



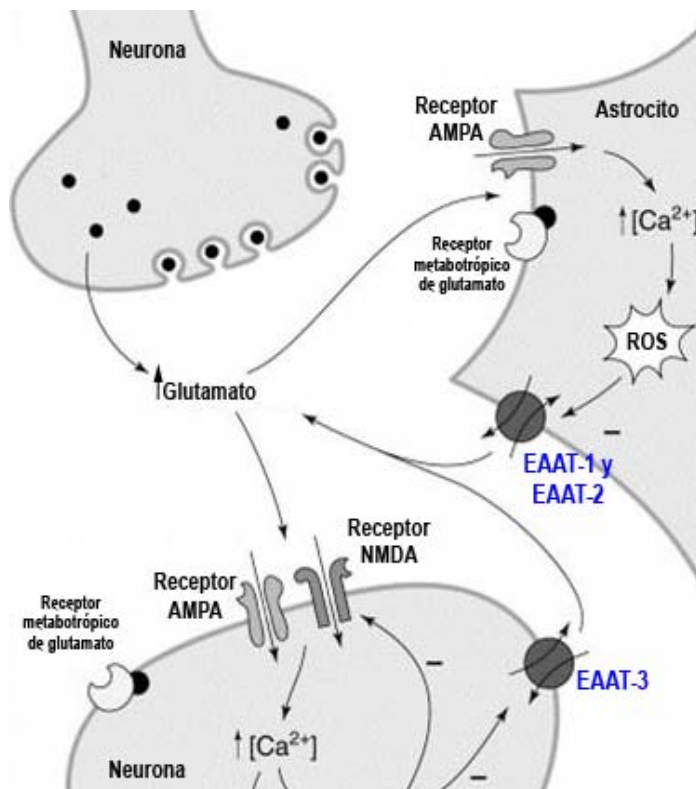
Además del glutamato, otros neurotransmisores aparecen en el espacio extracelular durante la isquemia cerebral, principalmente la glicina y el ácido γ -aminobutírico (GABA).

- la glicina es un co-activador necesario del receptor NMDA y su excesiva liberación durante la isquemia origina un aumento de la estimulación del receptor y un mayor daño neuronal⁸⁶.
- el **GABA** ejerce una neurotransmisión inhibitoria. Los niveles de GABA en el cerebro son controlados por la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la cual sintetiza el GABA a partir del glutamato, y por la GABA-transaminasa (GABA-T), que lo degrada. Durante la isquemia cerebral se produce un aumento de la síntesis del GABA, favorecido por el aumento de la concentración del glutamato, por el aumento de la actividad del GAD (que es independiente del ATP y más activa en presencia de acidosis), y por la inhibición de la enzima GABA-T (más activa con pH alcalino). Al mismo tiempo, la despolarización de la membrana neuronal originada por la isquemia, conduce a la liberación del GABA en el espacio extracelular, donde llega a alcanzar niveles 250 veces más elevados que en situaciones fisiológicas. Además se ha demostrado que tanto la reducción del ATP, el incremento del $[Ca^{2+}]$, la formación de ROS y la acumulación de ácido araquidónico y eicosanoides que se produce durante la isquemia cerebral, alteran la neurotransmisión GABAérgica. La inhibición de la liberación del GABA, durante o después de la isquemia cerebral puede contribuir a una sobreestimulación de las neuronas vulnerables por el glutamato, facilitando la muerte neuronal. Por otra parte, existen una gran cantidad de datos experimentales que muestran neuroprotección incrementando la neurotransmisión GABAérgica bien previniendo el metabolismo y recaptación del GABA o bien incrementando la actividad del receptor GABAA por agonistas⁸⁷.

Aunque casi toda la atención del proceso isquémico se ha centrado en las neuronas, los **astrocitos** desempeñan un papel fundamental en el ictus, tanto en el establecimiento de la lesión definitiva, como en la reparación tisular.

En situaciones fisiológicas los astrocitos desarrollan una actividad fundamental para controlar la acción neurotransmisora del glutamato. La recaptación del glutamato por parte de los astrocitos es realizada por medio de potentes transportadores que logran concentraciones de glutamato dentro de los astrocitos entre 3000 y 10000 veces superiores que en el espacio extracelular, fundamentalmente los denominados EAAT1y EAAT2⁸⁸. Estos transportadores utilizan el gradiente de membrana de Na⁺ para conducir el glutamato al interior del astrocito. Dentro del astrocito, el glutamato es convertido en glutamina a través de la glutamín-sintetasa; la glutamina será a su vez reutilizada nuevamente por las neuronas para la síntesis de glutamato y de GABA⁸⁹.

Durante la isquemia cerebral, el edema de los astrocitos es el primer cambio morfológico observado. El edema astrocítico está condicionado por el fallo energético (caída de ATP) que origina despolarización y la apertura de varios canales iónicos, dependientes o no del glutamato, con la consiguiente entrada de Na⁺ y agua⁹⁰. El edema astrocítico es así, entre otros, uno de los factores responsables de la disminución de la recaptación de glutamato.



La **microglia**, en colaboración con los astrocitos, también contribuye al daño tisular isquémico a través de varios mecanismos, como la producción de citoquinas, NO• y otros radicales libres⁹¹.

Los **oligodendrocitos**, como el resto de las células de la glía, no contienen sinapsis, por lo que no son especialmente sensibles al daño por mecanismos de excitotoxicidad. Sin embargo, la entrada de Ca²⁺ es una vía común a todas las células del parénquima cerebral afectadas por la isquemia. En la oligodendroglía la disminución energética origina una pérdida de los gradientes iónicos que revierten el funcionamiento de algunas bombas intercambiadoras de Na⁺ y Ca²⁺, con la consiguiente acumulación de ambos iones en el interior de la célula⁹¹.

Las células gliales que sobreviven al episodio isquémico sufren un proceso de hipertrofia y proliferación, fundamentalmente de astrocitos, conocido con el nombre de *gliosis reactiva*, que se ha puesto en relación con mecanismos de neuroprotección y reparación de la lesión isquémica. Los astrocitos constituyen una de las fuentes más importantes de factores de crecimiento, sobre todo del factor de crecimiento neural (NGF), del factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) y del factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF). Este último factor es capaz de aumentar la permeabilidad vascular, y todos ellos pueden desempeñar un papel importante en la tolerancia isquémica⁹².

2.4. Inflamación

La mayoría de los mediadores inflamatorios tienen pocas acciones en el SNC sano y presentan niveles de expresión bajos o indetectables. Sin embargo, en respuesta a una lesión del tejido o a una infección, se produce una rápida inducción de estos mediadores, que llevarán a cabo diversas acciones. Las citoquinas pro-inflamatorias desempeñan un papel fundamental en la

inflamación del sistema nervioso central, a través de la inducción de quimioquinas y moléculas de adhesión, el reclutamiento de células inmunitarias hacia el parénquima y la activación de células inmunitarias y células gliales endógenas.

Las neuronas, los astrocitos, la microglía y los oligodendrocitos pueden producir mediadores inflamatorios y receptores para las citoquinas que son expresados constitutivamente a través del SNC, aunque en concentraciones bajas. En condiciones fisiopatológicas, la microglía y los macrófagos derivados de la sangre son activados por el daño del SNC o la infección y son reclutados rápidamente al lugar de la lesión.

La puesta en marcha tras el inicio de la isquemia de procesos inflamatorios en los que están implicados diversas citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleuquina-1 β (IL-1 β), mediarán la infiltración de leucocitos y la expresión de diferentes proteínas (IL-6, IL-8, ICAM-1...) y factores de transcripción como NF- κ B (factor nuclear kappa B) que van a jugar un papel fundamental en la inducción de muerte celular tras isquemia.

Las citoquinas también pueden atravesar la barrera hemato-encefálica (BHE) probablemente tanto por transporte activo como a través de regiones “perforadas” del endotelio cuando la BHE se ve comprometida en una situación patológica. Así, el SNC se puede ver afectado no sólo por los mediadores inflamatorios producidos dentro del cerebro, sino también a través de acciones de los mediadores originados en la periferia⁹³.

De este modo, la inflamación, y dentro de ésta de forma específica la acción de las citoquinas proinflamatorias, desempeña un papel destacado en la neurodegeneración producida por la isquemia cerebral. En los últimos años se han venido estudiando diversas citoquinas tanto como posibles productores de daño, como en la búsqueda de vías de neuroprotección endógena (como en el caso del preconditionamiento isquémico, que se explicará con más detalle

posteriormente) y como diana para nuevos fármacos eficaces en la isquemia cerebral aguda.

En una reciente revisión sobre el papel de las diversas citoquinas en el infarto cerebral⁹⁴, se describe cómo existiría una primera fase inflamatoria de la que los principales responsables serían el TNF- α y la IL-1B, encargados de inducir a su vez una segunda oleada mediada por la IL-6 e IL-8. En este contexto inflamatorio se encontraría la elevación de otros reactantes de fase aguda, tales como la PCR y la temperatura, que se han demostrado deletéreos para el infarto cerebral, con aumento de la extensión y gravedad del mismo.

Asimismo, existen otras complicaciones relacionadas con la isquemia cerebral aguda, como la hipertensión arterial, que pueden generar un aumento en los niveles de citoquinas inflamatorias, por lo que no sólo su presencia podría ser utilizada como herramienta de apoyo diagnóstico en la fase aguda de la isquemia sino que al mismo tiempo sus niveles podrían tener un valor pronóstico de la evolución funcional tras el ictus.

2.5. Tolerancia

El tiempo de isquemia preciso para que se produzcan daños celulares irreversibles es diferente para los distintos tejidos del organismo, siendo unos más resistentes que otros. Se habla así de la diferente *tolerancia isquémica* de los tejidos.

Incluso dentro de un mismo órgano existen áreas más sensibles que otras. En el caso del cerebro, el tejido con menor tolerancia isquémica del organismo, escasos minutos son suficientes para dañar de forma irreversible las neuronas del área del hipocampo.

Aunque era conocido previamente que la tolerancia isquémica de los tejidos podía aumentar, incluso la del cerebro⁹⁵, fue en la década de los

ochenta del pasado siglo cuando se publicaron los primeros estudios que demostraban que una isquemia transitoria era capaz de producir un importante aumento de la tolerancia tisular a la isquemia⁹⁶. A este mecanismo inductor se le denominó *precondicionamiento isquémico*.

Inicialmente demostrado en modelos de isquemia miocárdica, pronto se demostró también en cerebral⁹⁷, tanto en cultivos celulares como en modelos animales: la isquemia transitoria previa se relacionaba con un menor volumen de infarto. Es más, se comprobó que el efecto protector no se relacionaba con un mayor flujo sanguíneo durante la isquemia definitiva, lo que demostraba que se inducía una tolerancia directamente celular⁹⁸.

Desde los primeros estudios observacionales en humanos se comprobó también que existía una mejor evolución de los infartos cerebrales en los pacientes que habían sufrido previamente un AIT⁹⁹, y aunque la variabilidad de la presentación clínica espontánea de la isquemia cerebral transitoria hace difícil la valoración exacta del efecto protector, no han dejado de aportarse nuevos datos en la misma línea de resultados¹⁰⁰.

Aunque cada vez se conocen más detalles acerca de los mecanismos relacionados con el precondicionamiento isquémico, aún quedan áreas por explorar. En el caso de la isquemia miocárdica, diversas moléculas son capaces de producir un efecto protector similar a la isquemia transitoria, hablándose ya de un *precondicionamiento farmacológico*.

En el caso de la isquemia cerebral, aunque es conocido que algunas sustancias también inducen protección¹⁰¹, aún no se han obtenido resultados lo suficientemente esperanzadores como para aplicarlas en la práctica clínica habitual. La idea de que el precondicionamiento isquémico abre nuevas vías para la neuroprotección muestra un futuro de nuevas expectativas¹⁰².

3. ENFERMEDAD CEREBRAL ATEROTROMBÓTICA

3.1. Fisiopatogenia de la ateromatosis de TSA

Por estudios anatomopatológicos sabemos que en todos los niños mayores de un año, con independencia de su raza, sexo, dieta o localización geográfica, aparecen *estrías grasas* en la aorta. Estas lesiones comienzan siendo manchas de menos de 1 mm de diámetro, que crecen formando estrías alargadas. Están formadas por diferentes células, predominando fibras musculares lisas con gotas lipídicas intracitoplásmicas y células inflamatorias procedentes del torrente circulatorio, básicamente linfocitos T y macrófagos.

Aunque generalmente se considera a las estrías grasas como lesiones ateromatosas incipientes, muchas de ellas pueden desaparecer con el tiempo, y están localizadas en zonas poco susceptibles posteriormente a la formación de placas¹⁰³. Estos hallazgos hacen que su presencia en la infancia no indique necesariamente un incremento de riesgo de patología vascular en la edad adulta¹⁰⁴.

La progresión de las estrías lipídicas, potencialmente reversibles, hacia la placa ateromatosa vendría determinada fundamentalmente por dos mecanismos:

- acumulación de lípidos: las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que están presentes en las lesiones desde las primeras fases de la formación de las mismas, sufren un proceso de oxidación, induciendo una mayor respuesta celular inflamatoria, que conduce a su captación en el interior de los macrófagos, formándose las denominadas células espumosas
- inflamación y proliferación celular: los macrófagos, también presentes desde el inicio de las lesiones, se activan, produciendo diversas citoquinas que inducen mayor adhesión de células inflamatorias y

mayor proliferación de células musculares lisas, cronificando el proceso.

El aumento progresivo del volumen total de lípidos y células en la pared vascular, que se recubre de células de músculo liso y tejido conectivo, originando una cápsula fibrosa, dando lugar a la placa aterosclerótica.

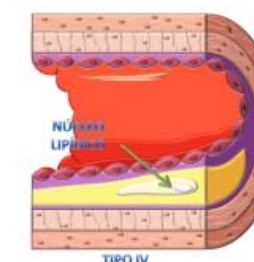
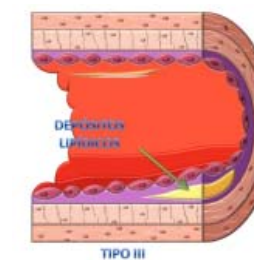
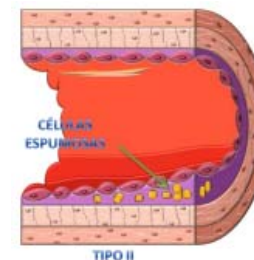
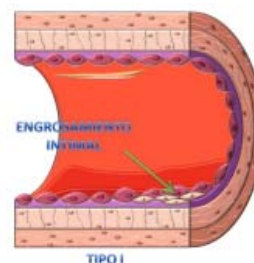
Las placas ateromatosas desarrolladas pueden sufrir diversos cambios, dando lugar a lo que se denominaría placas complicadas:

- calcificación: en la enfermedad avanzada prácticamente siempre existe un grado variable de calcificación de la placa; esto condiciona una mayor rigidez de la pared arterial y un aumento de la irregularidad de la superficie debido a la existencia de nódulos calcificados
- ulceración: la rotura de la cápsula fibrosa puede dejar expuesto el interior de la placa al torrente circulatorio, pudiendo liberarse al mismo émbolos de colesterol cristales, y aumentando el riesgo de trombosis
- trombosis: puede ocurrir en lesiones fisuradas y más frecuentemente en las ulceradas, pudiendo quedar incorporado al resto del material de la placa, ocluir la luz vascular o romperse y generar una embolia
- hemorragia: la presencia de sangre en la placa (que puede comprobarse por la existencia de macrófagos con hemosiderina en las mismas) puede ocurrir por extravasación a partir del propio endotelio o por rotura de los vasa vasorum de la pared arterial. Las hemorragias intraplaca pueden condicionar un aumento rápido del volumen de las mismas, con el aumento de riesgo de aparición de las otras complicaciones asociadas
- dilatación aneurismática: aunque la aterosclerosis es un proceso fundamentalmente intimal, en ocasiones se genera una atrofia y

pérdida del tejido elástico de la media, que puede ceder ante la presión arterial, pasando a formarse un aneurisma, de pared fina, con importante riesgo de rotura, mayor o menor dependiendo de la localización.

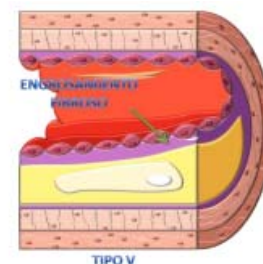
Aunque se utilizan diversas terminologías para definir los distintos estadios evolutivos de las lesiones ateromatosas, desde la Asociación Americana de Cardiología (AHA) se han publicado con detalle las características que definirían las lesiones en sus fases inicial, moderada¹⁰⁵ y avanzada¹⁰⁶:

- tipo I: fase inicial en la que sólo habría aumento de lipoproteínas y de macrófagos, con inicio de formación de células espumosas subintimal
- tipo II: aparecen células musculares lisas entre las anteriores; correspondería a las estrías lipídicas
- tipo III: contiene lípidos extracelulares, que rompe la arquitectura celular previa.
- tipo IV: la placa se caracteriza por un núcleo central lipídico, formado por depósitos extracelulares; no tiene alteraciones en la superficie endotelial, pero sí una gran desestructuración de la íntima. A este tipo se la denomina propiamente *ateroma*.



- tipo V: se caracterizan por la formación de nuevo tejido fibroso

- o Va: cuando coexiste el núcleo lipídico con la cápsula fibrosa, denominada previamente como *fibroateroma*
- o Vb: cuando la placa tiene importante calcificación
- o Vc: cuando predomina la fibrosis sobre el acúmulo lipídico



- tipo VI: cualquiera de las lesiones tipo IV ó V cuando sufre una complicación (rotura, hemorragia intraplaca, trombosis).



El porqué la ateromatosis carotídea se localiza más frecuentemente en el origen de la carótida interna y, dentro de ésta, en las caras posterior y lateral del vaso, guarda relación con los fenómenos de flujo generados en la bifurcación carotídea, que conlleva mayor estrés sobre unas zonas de la pared que sobre otras¹⁰⁷.

Se ha analizado además la interacción de los factores de riesgo sobre las fuerzas de tensión sobre la pared carotídea y descrito que las potencian, por lo que la tendencia a la localización de placas ateromatosas en la bifurcación carotídea se acentúa con la presencia de esos factores¹⁰⁸.

3.2. Epidemiología

La aparición de estenosis carotídea se relaciona de forma directa con la edad, pasando de una prevalencia del 0.5% en población de menos de 50 años

hasta un 10% en pacientes octogenarios^{109,110}. En el estudio Framingham, la prevalencia de estenosis carotídea en pacientes mayores de 65 años fue del 7% en mujeres y 9% en varones, y el 1% presentaban estenosis de grado superior al 80%.

Estudios poblacionales han puesto en evidencia la importante relación de la ateromatosis carotídea con el resto de factores de riesgo vascular y la sintomatología de la patología vascular en distintas localizaciones del organismo¹¹¹.

La enfermedad coronaria conocida es un factor predictor independiente de enfermedad carotídea oculta con lo que quizá la búsqueda dirigida de la ateromatosis carotídea en los pacientes con patología coronaria podría estar justificada¹¹².

A su vez, la enfermedad ateromatosa carotídea en fases iniciales se relaciona con patología coronaria¹¹³. La presencia de ateromatosis carotídea de alto grado es un factor predictor de patología vascular a distintos niveles¹¹⁴. Incluso se ha encontrado que tanto las características morfológicas de la placa valorada por ultrasonidos¹¹⁵ como el grosor íntima-media, tienen también valor pronóstico de riesgo de patología coronaria¹¹⁶ y de infarto cerebral¹¹⁷.

Por último, el hallazgo de enfermedad aterosclerótica carotídea también se ha correlacionado con la presencia de infartos cerebrales asintomáticos detectados mediante RM cerebral¹¹⁸, encontrándose más lesiones isquémicas silentes en los pacientes con lesión ateromatosa pero con aumento aislado del grosor íntima-media¹¹⁹.

3.3. Isquemia cerebral de origen aterotrombótico

Como se ha explicado anteriormente, la ateromatosis carotídea es la patología subyacente en la mayor parte de los casos de isquemia cerebral aguda.

El riesgo de ictus se ha relacionado de forma clara con la enfermedad aterosclerótica, incluso cuando aún se encuentra en fase precoz. El incremento del grosor íntima-media en la carótida se ha relacionado con aumento de riesgo de ictus isquémico¹²⁰, con o sin lesiones ateromatosas asociadas¹²¹, e incluso en ausencia de otros factores de riesgo tan importantes como la hipertensión arterial¹²².

El estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), que evaluó mediante ultrasonografía los troncos supraaórticos de casi 14.000 pacientes sin historia previa de ictus, relacionó un aumento del grosor íntima media por encima de 1 mm con el incremento de entre 3 y 4 veces el riesgo de ictus, con un seguimiento entre 6 y 9 años¹²³.

En cuanto al riesgo de las estenosis carotídeas **asintomáticas**, se dispone de datos de la evolución de las estenosis carotídeas contralaterales en los estudios que comparan procedimientos revascularizadores¹²⁴, y de los datos de los estudios de revascularización vs tratamiento médico en carótidas asintomáticas^{125, 126}. En conjunto coinciden en estimar un riesgo del 2% anual de sufrir un primer ictus en carótidas asintomáticas con estenosis superiores al 50%.

De forma paradójica las estenosis denominadas “preoclusivas” se relacionan con un menor riesgo de ictus, lo que podría explicarse por diversos mecanismos. Una posible explicación guardaría relación con el importante enlentecimiento del flujo en estos casos, lo que condicionaría un menor riesgo de embolismo. Por otra parte, el desarrollo de la estenosis de forma lenta facilita el establecimiento de circulación colateral, lo que evitaría infartos de mecanismo hemodinámico, lo que no sucedería en estenosis de progresión más rápida. Por último, probablemente existen factores de la propia placa que

condicionan su estabilidad, lo que permite que la estenosis avance hasta un alto grado sin presentar ninguna de las complicaciones descritas arriba.

Además del grado de estenosis, existen unos factores clásicos que se asocian a un incremento del riesgo de ictus de la ateromatosis carotídea:

- la progresión rápida de la estenosis
- características ultrasonográficas de la placa: la ulceración de la placa conlleva un riesgo de ictus estimado en un 34% durante un período de 5 años de seguimiento¹²⁷.
- disminución de la reserva hemodinámica cerebral¹²⁸
- detección de microembolias (“High intensity transient signals -HITS-”) mediante Doppler transcraneal^{129, 130}.
- presencia de infartos cerebrales silentes detectados por TAC o RMN craneal¹³¹

En lo que respecta a las estenosis carotídeas **sintomáticas**, el riesgo de un segundo episodio es mucho más elevado en relación con el grado de estenosis que en las carótidas asintomáticas.

En los datos acumulados de los estudios clínicos, los pacientes con estenosis carotídeas manejados con tratamiento médico tenían un riesgo de recurrencia del ictus superior al 10% anual en los dos primeros años de seguimiento, en estenosis por encima del 70%, en torno al 5%, en estenosis entre 50 y 70%, e inferior al 4% anual en estenosis inferiores al 50%.

También se han extraído, a partir de la evidencia acumulada, otros factores que aumentarían el riesgo de recurrencias en estos casos:

- los varones tienen más riesgo que las mujeres
- los pacientes diabéticos

- la sintomatología hemisférica cerebral frente a los pacientes que debutaron con sintomatología retiniana.
- la alteración de la reserva hemodinámica cerebral.

Tras 2-3 años después del primer evento, el riesgo pasa a ser similar al de las estenosis asintomáticas.

Asimismo, el beneficio de la endarterectomía y/o angioplastia en éstos pacientes también se incrementa con el grado de estenosis carotídea. La relación entre la enfermedad carotídea y los diferentes subtipos de ictus o localización no ha sido aún bien determinada.

En resumen, la presencia de placas inestables y su ruptura parecen ser las principales causas de eventos vasculares agudos en el territorio carotídeo, al igual que sucede en el coronario, por lo que los avances en el conocimiento de los factores desestabilizadores de la placa ateromatosa ayudarán a un mejor manejo en la prevención primaria y secundaria de eventos isquémicos.

Pero aparentemente la morfología de la placa de ateroma difiere en los distintos lechos arteriales en relación con el grado de estenosis y sintomatología que puede producir: mientras que en las carótidas son las estenosis graves o de alto grado en las que más frecuentemente se encuentran irregularidades en la superficie de la placa¹³², en las arterias coronarias las placas más inestables producen estenosis de grado medio o moderado¹³³.

En cualquier caso, los nuevos métodos diagnósticos están abriendo nuevas posibilidades en la definición de placas inestables o vulnerables¹³⁴ y pacientes de riesgo, tanto en ateromatosis coronaria^{135, 136}, como carotídea¹³⁷, y no sólo por técnicas de imagen, sino también mediante la determinación de biomarcadores que podrían asociarse a un mayor riesgo, tales como interleukinas y productos oxidativos de la placa¹³⁸.

3.4. Tratamiento médico

El objetivo del tratamiento médico en el paciente ateromatoso tiene dos frentes fundamentales: por una parte estabilizar la progresión de la placa y por otra evitar los fenómenos tromboembólicos.

En cuanto al control de la ateromatosis, sigue descansando sobre el estricto control de los factores de riesgo vascular, tal y como se ha descrito previamente. El control estricto de la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia y el abandono del hábito tabáquico disminuyen el riesgo de eventos isquémicos asociados a la ateromatosis.

Por otro lado, la utilización sistemática de antiagregantes plaquetarios reduce también la incidencia de fenómenos isquémicos.

La constante evolución de las terapias farmacológicas ha dado lugar a observaciones interesantes acerca del efecto de algunos fármacos:

- algunos fármacos antihipertensivos han demostrado una mayor eficacia en la prevención secundaria de eventos isquémicos cerebrales, con la duda de si existe un efecto más allá del atribuido al descenso de las cifras de tensión arterial¹³⁹
- el tratamiento hipolipemiente con estatinas ha demostrado una reducción del riesgo por encima de la reducción de los niveles de LDL, y al menos un par de estas moléculas han demostrado conseguir una reducción en el grosor íntima-media carotídeo¹⁴⁰. El ensayo clínico SPARCL, en el que se incluyeron más de 4700 pacientes, reveló que el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día en pacientes con niveles de colesterol normales o levemente elevados disminuía el riesgo de recurrencia de ictus y también el de incidencia de patología isquémica cardíaca, aun cuando entre los criterios de

exclusión del estudio estaba la existencia de patología coronaria conocida¹⁴¹

- los nuevos fármacos antiagregantes y la combinación de éstos también está obteniendo una reducción del riesgo no conseguido en épocas anteriores, si bien con hallazgos diferentes en cuanto a territorio coronario frente al carotídeo¹⁴²

Estos datos hacen que se esté produciendo un continuo avance en la eficacia del tratamiento médico en los pacientes con placas ateromatosas carotídeas. Por lo tanto, hay que dudar, al menos en parte, que los datos que se manejan acerca del riesgo de las estenosis carotídeas tratadas farmacológicamente sea el real en la actualidad, dado que están extraídos de los ensayos clínicos sobre endarterectomía carotídea de hace más de 20 años, en los que el mejor tratamiento médico disponible dista mucho del actual¹⁴³.

Los nuevos estudios en marcha que abordan de nuevo el tratamiento médico frente al intervencionista podrán arrojar más luz sobre el asunto, aunque de nuevo cuando lo hagan, es posible que dispongamos de nuevos fármacos, ahora en estudio, que de nuevo nos harán dudar sobre la eficacia preventiva real del tratamiento médico de la estenosis carotídea.

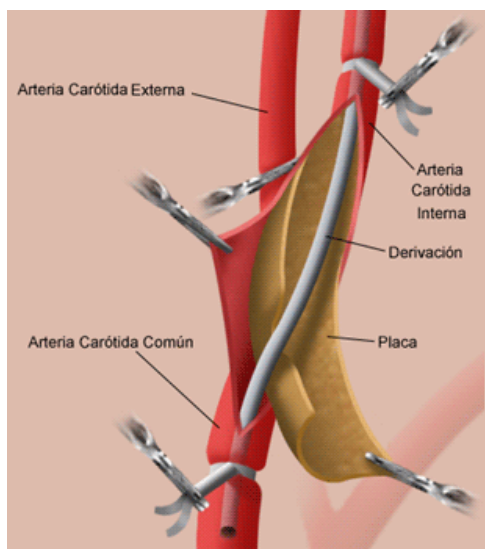
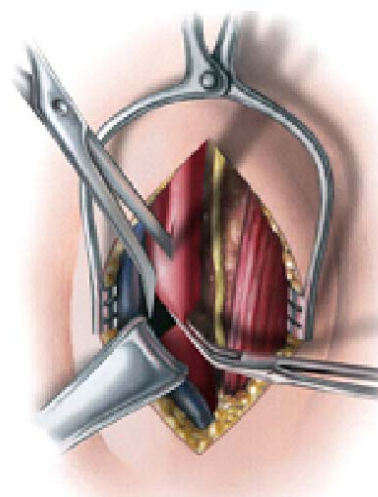
4. PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN CAROTÍDEA

La eliminación de la placa ateromatosa carotídea mediante una intervención quirúrgica ha demostrado su eficacia en la prevención de eventos isquémicos cerebrales relacionados con la estenosis.

4.1. Endarterectomía carotídea

La posibilidad de mejorar el calibre vascular de un vaso ateromatoso mediante una intervención quirúrgica existe desde hace mucho tiempo. La primera endarterectomía carotídea (CEA, en sus siglas en inglés, habitualmente utilizadas) realizada en un paciente con AITs de repetición se comunicó en 1954¹⁴⁴.

El procedimiento básico de la endarterectomía consiste en, una vez expuesta a cielo abierto la carótida interna, realizar un clampaje proximal y acto seguido extirpar la lesión ateromatosa, tras lo cual se vuelve a suturar la pared del vaso. Finalmente se procede al desclampaje para recuperar el flujo normal. La intervención puede realizarse bajo anestesia regional o general¹⁴⁵.



Dentro de las variaciones de la técnica, merece especial consideración la realización de un by-pass transitorio desde la carótida común hasta el segmento de carótida interna superior a la estenosis, lo que permite realizar un clampaje por encima y debajo de la lesión y abordar la estenosis sin interrumpir el flujo que llega al cerebro, disminuyendo así el tiempo de hipoxia.

Los primeros ensayos clínicos comparando la utilidad de la endarterectomía carotídea frente al tratamiento médico datan de las décadas de los 60 y 70 del pasado siglo. Inicialmente con elevada morbimortalidad perioperatoria¹⁴⁶, con el paso del tiempo se publican mejores resultados hasta que con la publicación del estudio multicéntrico norteamericano NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)¹⁴⁷, se tuvieron los primeros datos acerca del beneficio de la cirugía frente al tratamiento conservador.

El estudio NASCET reclutó a más de 650 pacientes con estenosis carotídea superior al 70% que habían padecido un evento isquémico en los 120 días previos a la inclusión en el estudio, que fueron randomizados a endarterectomía o a tratamiento médico.

Los resultados del seguimiento a dos años fueron favorables al brazo de pacientes intervenidos, con una reducción del riesgo relativo del 65% de padecer un nuevo ictus en el mismo territorio, y del 81% si se consideraban sólo los ictus mayores o mortales.

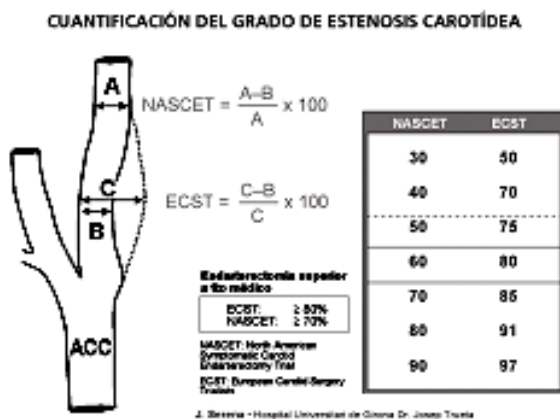
Bien es cierto que la selección tanto de los centros como de los cirujanos participantes fue estricta, exigiéndose que la morbimortalidad quirúrgica previa fuera inferior al 6%. También los pacientes que se incluyeron tenían que cumplir unas determinadas condiciones previas, por lo que no se incluyeron pacientes por encima de los 80 años de edad, ni que tuvieran factores de riesgo cardiovascular importantes, ni pacientes con afasia como secuela del ictus previo.

De este modo se estableció que existía beneficio en las estenosis carotídeas sintomáticas por encima del 70% intervenidas quirúrgicamente en centros con morbi-mortalidad perioperatoria inferior al 6%.

En el estudio multicéntrico ECST¹⁴⁸ (European Carotid Surgery Trial, aunque también se recogieron pacientes en un centro en Australia) se incluyeron más de 3000 pacientes, de los que finalmente se siguieron 1807 sometidos a cirugía y 1211 en el brazo control, con tratamiento médico. Se eligieron pacientes con cualquier grado de estenosis, que hubieran presentado síntomas, bien fuera infarto o AIT, en los 6 meses previos,

La morbimortalidad precoz (a 30 días) postquirúrgica considerando cualquier ictus o muerte fue del 7%, los resultados del seguimiento a tres años resultaron favorables para los pacientes intervenidos que presentaban previamente estenosis superiores al 80%, con una reducción significativa del riesgo de presentar ictus ipsilateral mayor o muerte.

Aunque el grado de estenosis a partir del cual la cirugía resulta favorable al



tratamiento médico es diferente en ambos estudios (70% vs 80%), hay que tener en cuenta que el método elegido para la cuantificación del grado de estenosis fue distinto en cada uno de ellos (fig.), por lo que en la práctica los resultados pueden ser comparables.

Posteriormente al establecimiento de estos criterios se han seguido publicando estudios que han intentado aportar más luz acerca de la utilidad de la endarterectomía carotídea en la prevención tanto primaria como secundaria del ictus.

Por la suma de los datos procedentes de los diversos estudios, tanto ensayos clínicos como observacionales, la utilidad de la endarterectomía carotídea podría resumirse en los siguientes puntos¹⁴⁹:

- el riesgo de ictus o muerte en relación con la cirugía, en los primeros treinta días. se estima en torno al 5-7%, en pacientes sin elevado riesgo quirúrgico
- los pacientes con estenosis carotídeas por encima del 70%, recientemente sintomáticas (en los últimos seis meses), la cirugía es superior al tratamiento médico
- en pacientes con estenosis moderada (entre el 50 y el 69%) la cirugía es favorable si han presentado sintomatología muy reciente, o en los últimos meses si se trata de mayores de 75 años
- en los pacientes con estenosis inferior al 50% no está indicada la endarterectomía.
- en los pacientes asintomáticos con estenosis superior al 60%, la endarterectomía arroja resultados favorables frente al tratamiento médico, a cinco años, siempre que la morbimortalidad a 30 días sea inferior al 3%.

Aunque con la aparición de los procedimientos de revascularización endovascular, que se analizarán ampliamente en el siguiente capítulo, la endarterectomía carotídea ha sido puesta en cuestión como tratamiento de elección en el manejo de la estenosis carotídea de alto grado, lo cierto es que hasta la fecha, la mayor parte de las guías de tratamiento la recomiendan como primera línea de abordaje en ese caso.

Aunque en la actualidad se siguen haciendo preguntas acerca de la endarterectomía carotídea, y son numerosos los estudios (al menos 40) que siguen abiertos intentando responderlas¹⁵⁰.

4.2. Angioplastia transluminal percutánea carotídea (ATP)

4.2.1. Introducción histórica/antecedentes

La ATP se describe por primera vez en 1964 por Dotter y Judkins¹⁵¹, aunque no es hasta 1974 cuando Gruntzig y Hopff utilizan por primera vez el catéter con balón de dilatación de doble luz¹⁵². El balón produce la fractura de la placa con rotura de la íntima y elástica interna y sobredistensión de las fibras elásticas y células musculares lisas de la capa media con un aumento del calibre de la arteria. Con el tiempo se reepiteliza esta zona y se produce una proliferación mioíntimal que conduce a la curación de la zona dilatada.

La técnica se empieza a utilizar y difundir con rapidez en lesiones estenosantes de ilíacas, femorales, renales, tronco celiaco, mesentéricas y coronarias con una tasa de éxito de 90% y una morbimortalidad del 5%¹⁵³.

Sin embargo, no es sino hasta 1977 cuando se sugiere la posibilidad de tratar mediante angioplastia también las estenosis carotídeas¹⁵⁴, territorio vascular en el que las embolias arterio-arteriales pueden producir secuelas de una magnitud marcadamente superior a las de cualquier otro lecho vascular.

En 1980 se describe la primera ATP carotídea realizada con éxito en un paciente con estenosis concéntrica¹⁵⁵. Desde este momento empiezan a publicarse casos aislados en pacientes con displasia fibromuscular¹⁵⁶ y reestenosis tras CEA¹⁵⁷. También en ésta década se utiliza la ATP en vertebrales, subclavias y tronco innominado debido al escaso riesgo de embolismo cerebral¹⁵⁸. Esto lleva a sentar su indicación como técnica de elección frente a la cirugía en estenosis/ oclusión de tronco innominado, arterias subclavias y vertebrales y estenosis carotídeas secundarias a displasia fibrosa, reestenosis postquirúrgicas o postradioterapia.

Posteriormente se publican de forma aislada casos de ATP en pacientes con estenosis ateromatosa carotídea con resultados diversos, aunque con escaso número de complicaciones. Sucesivamente van apareciendo series de pacientes con seguimiento a corto plazo que permiten obtener conclusiones sobre la posible utilización de la ATP en aquellos pacientes con criterios de exclusión para la CEA y la posible alternativa a éste técnica en todos los pacientes con estenosis carotídea ateromatosa.

Pronto se añade la implantación de stent a la dilatación con balón de la estenosis carotídea, mejorándose aún los resultados preliminares. Se suceden las publicaciones que acumulan evidencia de que la angioplastia carotídea es un procedimiento seguro y eficaz, llegando a comunicarse, entre las distintas series de casos publicadas, información de hasta más de 24000 pacientes¹⁵⁹. En el conjunto de series, la tasa de infartos a 30 días varía del 1 al 8%, apreciándose tendencia a disminuir en relación con la adquisición de experiencia en el procedimiento y el uso de dispositivos de protección distal.

Las primeras ATP se realizan con catéter con balón de dilatación de doble luz, posteriormente la técnica evoluciona y se introducen múltiples modificaciones tras los análisis de las series de ATP publicadas. Se utilizan balones de dilatación que se inflan en el tramo de estenosis con manómetros manuales durante 10-30 segundos. El principal inconveniente de ésta técnica es la producción de embolismos distales tras la ruptura de la placa, riesgo de disección arterial, espasmo u oclusión.

En 1984 se desarrolla la angioplastia con protección cerebral que utiliza un sistema coaxial¹⁶⁰. Consiste en la oclusión temporal de la carótida interna con un balón de látex colocado por encima de la estenosis con el fin de evitar eventos embólicos. El balón distal se dilata e inmediatamente después se infla el balón de ATP, posteriormente se retira éste balón y se aspiran los detritus desprendidos en la fractura la placa antes de desinflar el balón distal. En años posteriores se sustituye el látex con el que estaba realizado el balón de protección por silicona¹⁶¹. Esta técnica precisa de más tiempo para llevarse a cabo que la ATP sin protección, por lo que aumenta el tiempo de isquemia cerebral.

Con el tiempo esta técnica se depura, aparecen las prótesis endovasculares o stents, de diferentes materiales, longitudes y características. Se desarrollan stents y catéteres específicos para uso carotídeo. Aparecieron

modelos como Strecker, Symphony y SMART¹⁶². En la década de los 90 los más utilizados fueron el stent autoexpandible (Wallstent, Acculink) y el balón autoexpandible con stent (Palmaz)¹⁶³. Este último es utilizado para lesiones de pequeña longitud dada su dificultad para atravesar curvas y arterias arrosariadas. En los últimos años aparecen stents con distintas longitudes y diámetros, con mejores sistemas de liberación, con geometría en forma de malla, con guías más cortas y de fácil manejo que incrementan la seguridad de la técnica.

El uso de stent disminuye el riesgo de ictus o muerte perioperatoria y disminuye significativamente el riesgo de reestenosis ulterior¹⁶⁴. En un intento por disminuir aún más la tasa de reestenosis tras la implantación del stent, se han diseñado modelos impregnados en fármacos, fundamentalmente citostáticos (paclitaxel, rapamicina, sirolimus) que podrían disminuir la proliferación miointimal por una liberación local de estas moléculas sin efectos indeseables a nivel sistémico. Este tipo de stents ha sido ampliamente utilizado por los cardiólogos, demostrando una reducción de la necesidad de revascularización a corto plazo, aunque recientemente se ha comunicado una posible peor evolución más allá de los seis meses tras la implantación, con aumento de las tasas de mortalidad con respecto a los stents normales¹⁶⁵. Aunque se dispone de datos que informan acerca de su eficacia en circulación extra e intracraneal¹⁶⁶, está por determinar su utilidad en el tratamiento de la estenosis carotídea.

Se publican series que utilizan de forma conjunta el uso de protección cerebral junto al uso de stent. Mejoran los sistemas de protección distal apareciendo filtros tipo paraguas fenestrados que al expandirse se anclan en la pared vascular permitiendo el paso del flujo sanguíneo cerebral y deteniendo el paso de detritus desprendidos en la manipulación de la placa de ateroma que son capturados al cerrarse el paraguas y ser englobados por una vaina.

Además de los avances de la técnica han mejorado los tratamientos médicos previos, durante y tras el procedimiento con el objeto de disminuir el riesgo de complicaciones. Se utiliza anticoagulación previa a la ATP,

intraoperatoriamente se administra un bolo iv de 5.000 UI de heparina y se mantiene una perfusión continua de este fármaco durante las siguientes 24 horas. Así mismo el paciente inicialmente solo era antiagregado con ácido acetil salicílico (AAS), después se introduce la doble antiagregación AAS más ticlopidina y finalmente se añade clopidogrel al AAS que se mantienen durante 30 días tras ATP pasando después a monoterapia con el fármaco más adecuado en función de los factores de riesgo vascular del paciente.

La reciente aparición de los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa en la reducción de eventos tromboémbolicos en la ATP coronaria ha motivado su uso en la ATP carotídea con resultados variables. Se realizó un estudio randomizado en 74 pacientes consecutivos a los que además de la medicación anticoagulante y antiagregante habitual se les puso un bolo de abciximab ajustado al peso antes de la intervención que no demostró disminución de complicaciones isquémicas¹⁶⁷.

Dentro del manejo médico conservador de la estenosis carotídea también está pasando a un primer plano el tratamiento con estatinas. Como se ha descrito previamente, esta familia de moléculas se relaciona no sólo con la mejoría del perfil de lipoproteínas circulantes, sino que se han demostrado otros efectos, entre ellos la estabilización de la placa ateromatosa, con reducción del grosor íntima-media¹⁴⁰. El tratamiento con estatinas a dosis altas en pacientes con enfermedad ateromatosa carotídea una vez detectada ésta, y mantenido tras la implantación de stent puede ser un factor que también contribuya a una menor tasa de reestenosis a largo plazo.

Tanto se ha avanzado en el tratamiento médico de las estenosis carotídeas que de alguna forma hay que cuestionar los resultados de los estudios intervencionistas originales que comparaban la revascularización con el mejor tratamiento médico, puesto que éste ha mejorado. Existen estudios en marcha que intentan comparar los resultados con esos nuevos tratamientos médicos¹⁶⁸

4.2.2. Procedimiento

El procedimiento tal y como se ha realizado en los pacientes incluidos en el estudio es como sigue

- Se inicia tratamiento anticoagulante con heparina sódica no fraccionada intravenosa desde dos días antes de la intervención.
- Previamente a la angioplastia, si no lo estaban antes, se inicia tratamiento con dos antiagregantes orales (salvo contraindicación formal), generalmente clopidogrel y aspirina
- El paciente es dejado en ayunas desde el día anterior al procedimiento, salvo para administrarle la medicación citada.
- En la sala de radiología intervencionista se infiltra la región inguinal con anestesia local, antes de acceder a la arteria femoral.
- En la mayor parte de los casos, se monitoriza el flujo en ambas arterias cerebrales medias, mediante un doppler pulsado transcraneal (foto) cada una en dos segmentos a distinta profundidad.

Esta monitorización no es un requisito imprescindible, pero permite tener una información acerca del flujo en ambos hemisferios y de la aparición de señales de alta intensidad (HITS) que pueden relacionarse con la presencia de émbolos en la circulación intracraneal.



- Se canaliza la femoral y se progresa con un catéter guía hasta la arteria carótida interna extracraneal.

- Siguiendo el catéter guía se sube, plegado, el sistema de protección distal. Una vez atravesada la estenosis, se abre en un segmento de la arteria lo suficientemente alto como para permitir el resto de la manipulación. Si la estenosis es de muy alto grado, el sistema de protección no es capaz de atravesarla sin riesgo, por lo que es preciso realizar una primera dilatación con un balón de escaso diámetro (generalmente 2 mm), que permita el paso del filtro.



- Posteriormente se sube el stent, que se sitúa a la altura del segmento a tratar y se libera. Dado que los que se utilizan actualmente son autoexpandibles prácticamente todos, el stent se abre de forma que cubre toda la placa arterioesclerótica

- Para dilatar el stent, se escoge un balón cuyo diámetro una vez inflado corresponda con el calibre estimado normal para el segmento a tratar. Generalmente el inflado y la oclusión carotídea que conlleva dura entre 8 y 12 segundos. Dependiendo de la morfología y naturaleza de la placa, puede ser preciso inflar el balón más de una vez, o en distintas posiciones si la placa es de gran longitud, hasta obtener un resultado satisfactorio.



- Finalmente se pliega el sistema de protección distal y se hace retroceder todo el sistema hasta el punto de acceso.
- Antes de dar por concluido el procedimiento, se realizan imágenes de control de la circulación intracraneal, inyectando contraste por el vaso tratado, para confirmar que no hay ningún territorio que haya sufrido una oclusión embólica.
- El cierre del acceso endovascular puede realizarse mediante compresión mantenida tras la retirada del introductor o mediante el

sistema AngioSeal®, con un tapón de colágeno reabsorbible que se coloca inmediatamente sobre el punto de acceso arterial

- Salvo que el paciente presente alguna complicación, no se administra ninguna otra medicación, ni anestésica, ni de otro tipo durante el procedimiento.

- La anticoagulación con heparina sódica no fraccionada se mantiene a lo largo de 24 horas tras la ATP.



Sistema AngioSeal®

Durante el procedimiento, en los casos que se realiza bajo monitorización continua con doppler transcraneal, se aprecia disminución significativa del flujo en la arteria cerebral media durante la dilatación del balón en la mayor parte de las ocasiones. Dicha pérdida de flujo se produce con uno de los dos siguientes patrones, correspondiendo a dos posibles mecanismos:

- caída de flujo en el territorio ipsilateral al tratado, por incapacidad del polígono de Willis para compensar el flujo, o por enfermedad ateromatosa carotídea contralateral. En estos casos, el flujo se recupera coincidiendo con el desinflado del balón de dilatación
- bradicardia marcada con caída de la perfusión global debido al reflejo vasovagal inducido por la compresión del seno carotídeo. En estos casos, la recuperación de la frecuencia cardíaca se prolonga unos segundos más allá del inflado del balón, y en algunos casos puede indicarse la administración de atropina para recuperar más rápidamente la frecuencia cardíaca.

Por lo general, el flujo en la arteria cerebral media ipsilateral a la carótida tratada sólo se mantiene sin cambios en los casos de estenosis carotídea

suboclusiva, en los que la cantidad de flujo que aporta la carótida en situación basal es muy escaso y su pérdida no representa una disminución significativa del flujo distal global. Y siempre que la placa que se dilata no esté muy próxima a la bifurcación carotídea y su dilatación no provoque un estímulo vagal. Es raro encontrar un flujo cerebral conservado durante todo el procedimiento.

La peculiar distribución de las arterias en la base del encéfalo, con vasos comunicantes entre los distintos territorios vasculares, descrito por Willis en el siglo XVIII y que lleva su nombre, hace que el grado de isquemia tisular cerebral que se relaciona con una oclusión carotídea a nivel proximal sea muy difícil de cuantificar. Hasta la fecha no se ha relacionado la caída de flujo en la cerebral media ni con la isquemia silente, ni con la aparición de clínica.

La presencia de HITS durante el procedimiento es frecuente, coincidiendo con la inyección de contraste, con el desinflado del balón y con el despliegue del stent, pero tampoco se ha relacionado con un mayor riesgo de déficit neurológico isquémico.

Además del estricto protocolo médico, conviene tener en cuenta una serie de factores añadidos que generalmente desde el punto de vista médico son considerados de importancia menor, pero que condicionan la situación del paciente de cara a realizar el procedimiento:

- el paciente es ingresado en el hospital al menos dos días antes del procedimiento, para iniciar tratamiento con heparina sódica intravenosa en infusión continua; para alcanzar anticoagulación completa (TTPA entre 1,5-2 veces el control).
- el paciente es dejado en ayunas desde la noche antes, preparado para una “intervención”;

- la mesa de radiología intervencionista, para permitir que el arco de Rx pueda girar en torno al cuerpo del paciente y tener imagen en todos los ángulos, es rígida y estrecha. El paciente tiene que estar mucho tiempo en la misma postura en un lugar incómodo, siendo frecuentes los episodios de lumbalgia posteriormente;
- la sala de radiología intervencionista, para garantizar el correcto funcionamiento de los aparatos de producción de Rx precisa un estricto control de la temperatura ambiente, con lo que en muchas ocasiones el paciente pasa frío;
- para facilitar el acceso a la región inguinal y la colocación de los electrodos de monitorización electrocardiográfica, al paciente se le mantiene muy poco cubierto con ropa durante las primeras fases del procedimiento, hasta que se prepara el campo estéril

Esta situación descrita, que para los profesionales constituye nuestra situación habitual de trabajo y a la que no concedemos especial relevancia, para los pacientes resulta completamente excepcional y es un factor estresante que se evidencia en no pocas ocasiones en cambios en las cifras de tensión arterial y frecuencia cardiaca, por lo que puede considerarse en conjunto un factor con repercusión orgánica.

4.2.3. Evidencia científica acumulada por la ATP carotídea

En el año 2001 se publican los resultados del primer ensayo clínico en el que se compara eficacia y seguridad de ATP frente a CEA, el CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study)¹⁶⁹. El objetivo era investigar el riesgo y beneficio de la ATP frente a la CEA, con la hipótesis de que el tratamiento endovascular podría ser igualmente eficaz e incluso con menor morbilidad que la cirugía.

El CAVATAS incluyó 251 pacientes en el grupo de angioplastia y 253 en el grupo de cirugía, siendo ambos grupos comparables en cuanto a factores de riesgo y grado de estenosis carotídea. No se encontró diferencia significativa en la evolución a 30 días entre ambos grupos en las variables principales de muerte (3% ATP vs 2% CEA), ictus menor (4% ambos) o ictus mayor (4% ambos) ni en la combinación de las mismas (muerte o ictus de cualquier tipo: 10% en ambos grupos). Se registraron diferencias significativas a favor del grupo de angioplastia en las variables secundarias de presencia de parálisis de pares craneales y hematoma local que requiriera cirugía o prolongación de la estancia hospitalaria.

En el seguimiento a largo plazo, con una media de dos años, las recurrencias fueron escasas y similares en ambos grupos. Con respecto a las reestenosis, en el control a un año, un 18,5% del grupo de ATP frente al 5% del grupo de cirugía presentaron estenosis superior al 70%. Estas elevadas tasas de reestenosis se relacionaron con una mayor incidencia de recurrencias en forma de AITs pero no de infartos, lo que puede ser explicado por la distinta naturaleza histológica de la reestenosis, en la que predomina la proliferación miointimal, comparada con la lesión ateromatosa. Por otra parte, en el CAVATAS sólo se implantó un stent en el 26% de los pacientes sometidos a abordaje endovascular, y en estos pacientes la incidencia de reestenosis fue inferior.

El estudio SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy)¹⁷⁰ incluyó a pacientes con estenosis carotídeas sintomáticas por encima del 50% y asintomáticas por encima del 80% que presentaran factores de riesgo asociados que pudieran complicar el procedimiento, considerando como tales la patología cardiaca o pulmonar significativa, la radioterapia cervical previa, la oclusión carotídea contralateral, la reestenosis post endarterectomía o una edad superior a 80 años. Se incluyeron 167 en cada uno de los brazos en el análisis por intención de tratar, aunque finalmente fueron 151 pacientes intervenidos y 159 sometidos a ATP,

intervenciones éstas que se realizaron todas con implantación de stent y utilizando dispositivo de protección distal.

Aunque el estudio proyectaba incluir un mayor número de pacientes, se interrumpió la inclusión en estas cifras porque en el seguimiento a 30 días había una importante diferencia en la variable combinada de muerte o infarto de miocardio o ictus de cualquier tipo, superior en el grupo de endarterectomías, aunque en ninguna de estas variables de forma independiente. Analizando los resultados por separado, el mayor número de complicaciones fueron cardíacas, que fueron las que condicionaron el incremento de la mortalidad en el grupo de cirugía, mientras los ictus en ambos grupos no presentaron diferencias relevantes. Los resultados del estudio SAPHIRE, por tanto, apuntan a evitar el procedimiento quirúrgico en los pacientes de alto riesgo.

El estudio SPACE (Stent-Protected Angioplasty vs Carotid Endarterectomy)¹⁷¹ se diseñó para demostrar la no inferioridad de la ATP frente a la CEA, en carótidas que hubieran presentado síntomas en los últimos 180 días y con estenosis superiores al 70% (medida según el método del estudio ECST), considerando el evento primario la muerte o ictus ipsilateral a los 30 días. Se incluyeron 567 pacientes tratados con ATP y 565 con CEA y no obtuvo el resultado proyectado de demostrar la no inferioridad del procedimiento endovascular.

Hay varios datos que pudieran haber influido en la negatividad de este estudio. Por una parte, la inclusión de estenosis de grado moderado, al utilizar un punto de corte inferior al que la ATP demostró ser eficaz en el estudio ECST, por otra, la no inclusión de otras complicaciones cardiovasculares, fundamentalmente las miocárdicas, en la variable principal. En cuanto a la técnica de las ATP, no se utilizó anticoagulación con heparina ni antes ni después del procedimiento, y sólo se utilizó dispositivo de protección distal en un 26,6% de los casos de ATP, lo que también puede haber influido en un mayor número de complicaciones en los pacientes de ese brazo del estudio.

El estudio EVA-3S¹⁷² es un ensayo multicéntrico francés diseñado, como el anterior, para demostrar la no inferioridad de la ATP vs CEA. Aunque planteado para un número superior de pacientes, finalmente se randomizaron 527, de los que se incluyeron 520 para el análisis (259 pacientes en el brazo quirúrgico y 261 en el de angioplastia).

Los pacientes tratados mediante angioplastia presentaron una morbimortalidad, incluyendo cualquier ictus o muerte, de un 9,6% a 30 días, frente a un 3,9% del grupo de endarterectomía, lo que motivó la interrupción prematura del estudio. Estos resultados han sido especialmente discutidos debido a la escasa experiencia exigida a los centros previamente al reclutamiento de pacientes para el estudio, lo que hace que la mayor frecuencia de complicaciones durante la curva de aprendizaje de los profesionales y los centros haya formado parte del análisis. Por otro lado, la morbimortalidad del grupo quirúrgico es inferior a la descrita en los estudios previos, lo que aumenta las diferencias a favor de la cirugía frente a la angioplastia.

Estudio	Pacientes ATP	Pacientes CEA	Año	Ictus 30 días (%)		Muerte 30 días (%)		Ictus o muerte 30 días (%)	
				ATP	CEA	ATP	CEA	ATP	CEA
CAVATAS	251	253	2001	8	8	3	2	10	10
SAPPHIRE	159	151	2004	3.1	3.3	0.6	2.0	4.4	9.9
SPACE	567	565	2006	7.51	6.16	0.67	0.86	7.68	6.51
EVA-3S	261	259	2006	8.8	2.7	0.8	1.2	9.6	3.9

Resumen de los datos de los principales estudios ATP vs CEA.

Las distintas revisiones¹⁷³ y metaanálisis¹⁷⁴ de todas las series de ATP publicadas con y sin stent y/o balón de protección distal hablan de una morbimortalidad media a 30 días por debajo del 6 %, similar a los ensayos de CEA.

Pero la heterogeneidad de los pacientes incluidos y de las técnicas usadas hace que sea necesario realizar ensayos clínicos que corroboren los resultados.

El uso de sistemas de protección distal como herramienta de seguridad en la reducción de los eventos isquémicos durante el procedimiento también ha sido estudiado con detalle, sin que hasta la fecha haya un acuerdo universal en cuanto a su uso¹⁷⁵, dado que las complicaciones precoces no parecen depender, en la mayor parte de los casos, de una suelta de émbolos durante el procedimiento.

Actualmente prosiguen varios estudios en marcha, intentando demostrar la seguridad y eficacia de la angioplastia carotídea con implantación de stent.

En cuanto a los resultados a más largo plazo, es importante referirnos a la tasa de reestenosis. En la endarterectomía carotídea la reestenosis a largo plazo está descrita entre el 5.9% y 36% en un seguimiento de hasta 10 años. Pero en el caso de la angioplastia, tanto la aparición más reciente del procedimiento así como el progresivo cambio de técnicas y materiales que se ha producido desde el inicio de la técnica, hace difícil no sólo analizar la tasa de reestenosis de los casos realizados, sino aún más predecir la frecuencia en las angioplastias que se están realizando en la actualidad.

En la serie publicada por Gil Peralta et al¹⁷⁶, las reestenosis fueron siempre asintomáticas y menores del 70%. Las reestenosis aparecieron en los primeros seis meses post-ATP. Estos autores en su serie, comentan la posibilidad de que la producción de disección durante el procedimiento disminuya la frecuencia de reestenosis o al menos la progresión de ésta, al igual que el uso de heparina. El fenómeno de remodelado o reparación de la placa de ateroma aparece en el 5% de los casos iniciándose en el primer mes post-ATP y concluyendo en los siguientes 18 meses.

En los resultados del primer estudio de angioplastia versus endarterectomía (CAVATAS), se describió una tasa de reestenosis significativa (por encima del 70%) del 10.5% en el primer año, pero la mayor parte de los pacientes no fueron tratados con stent.

En cuanto a los factores que pueden incrementar el riesgo de reestenosis, se ha descrito que el sexo femenino, la edad avanzada, la colocación de múltiples stents y el porcentaje de estenosis residual tras el procedimiento se asociaban con mayor incidencia de reestenosis¹⁷⁷.

Una segunda discusión abordaría el tema de si el incremento de riesgo de ictus en relación con reestenosis post angioplastia es asimilable a lo descrito en la estenosis carotídea no tratada, dado que la naturaleza de la reestenosis probablemente se deba a una proliferación miointimal que, no siendo de la misma naturaleza histológica que la placa ateromatosa original, esté sometida a un menor riesgo de complicaciones.

En resumen, la evidencia científica acumulada por la angioplastia carotídea a día de hoy, aunque contradictoria, permite señalarla como un procedimiento eficaz y seguro en el tratamiento de la estenosis carotídea, si es realizada por equipos con suficiente experiencia.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La investigación básica en isquemia cerebral ha desarrollado numerosos modelos de isquemia, tanto “in vitro” mediante distintos tipos de cultivos celulares puros o mixtos, como “in vivo” en modelos animales, describiéndose en estos últimos distintos mecanismos de generación de isquemia tanto focal como global.

En el caso de la isquemia cerebral, en la práctica clínica habitual encontramos casos de déficit neurológico focal transitorio que atribuimos a una interrupción o disminución drástica del flujo sanguíneo, con posterior recuperación del mismo. Lo cierto es que podemos considerarlos de origen vascular debido a que su presentación corresponde generalmente a unos síndromes clínicos muy bien definidos y que tienen lugar en su mayor parte en pacientes con factores de riesgo vascular.

Sin embargo, estos ataques isquémicos transitorios (AIT) rara vez suceden bajo control médico, debido a su corta duración, con lo que en la mayor parte de los casos sólo podemos encontrar qué ha sucedido después del AIT, y si, como sucede por definición, el paciente presenta una recuperación completa de los síntomas, sólo disponemos de la descripción del cuadro que aporta el propio paciente o testigos presenciales.

De hecho, el diagnóstico diferencial entre las diversas situaciones clínicas de focalidad neurológica transitoria, cuando tiene que ser establecido a posteriori, supone un importante reto para el clínico.

Lo cierto es que en el caso de la patología isquémica cerebral, se carece de un modelo experimental “in vivo” que garantice su similitud con la situación real de isquemia transitoria espontánea.

Durante la realización de una ATP carotídea se puede llegar a producir una isquemia cerebral mediada por distintos mecanismos, que guardan relación con los mismos por los que la estenosis ateromatosa de forma

espontánea puede producir asimismo isquemia. Éstos serían, por orden de frecuencia:

1. La estimulación vagal que se produce al presionar el seno carotídeo durante la realización de la ATP de las estenosis postbulbares (la localización más frecuente), da lugar a una bradicardia extrema, que en ocasiones precisa de ser revertida de forma farmacológica, generalmente de una duración no superior a unos segundos, dando lugar a una isquemia general, de carácter global. Esta pérdida global de flujo generaría isquemia por un mecanismo fundamentalmente hemodinámico, con mayor sufrimiento tisular en zonas frontera de territorios afectados.
2. La oclusión transitoria del vaso a tratar puede producir una disminución significativa del flujo regional ipsilateral, debido a una circulación colateral insuficiente, por un polígono de Willis hipoplásico o insuficiente. Este proceso sería asimilable al que se produce con la oclusión trombótica del vaso.
3. La aparición de un fenómeno embólico por el desprendimiento de material sólido en cualquiera de los momentos de la angioplastia carotídea, semejaría el mecanismo de embolismo arterio-arterial. Los émbolos, como sucede con los casos espontáneos, pueden estar formados en su mayor parte por material ateromatoso liberado al fracturar la placa con el balón de dilatación, o por agregado fibrinoplaquetar formado en la superficie de la placa o sobre una úlcera de la misma.

La isquemia cerebral transitoria que se produce en la mayor parte de las ATP carotídeas guarda relación con el mecanismo bradicardia-hipotensión, y no presenta sintomatología asociada, salvo sensación presíncopal subjetiva. Aun en los casos de síncope, la recuperación clínica es inmediata, sin sintomatología deficitaria asociada ni aumento de riesgo a largo plazo de ictus o AIT¹⁷⁸.

Mediante el doppler transcraneal puede objetivarse la disminución del flujo y detectarse el paso de material sólido en forma de HITS, en el caso de que se produzca, estableciendo así la conexión entre el procedimiento y la aparición de la isquemia.

La realización de una ATP carotídea podría ser así el modelo más parecido en humanos *in vivo* a la isquemia transitoria focal cerebral de los modelos animales.

Con este modelo se abren nuevas puertas a la investigación de la isquemia cerebral. La determinación de los marcadores y vías moleculares puestos en marcha por una isquemia transitoria, y el patrón temporal en el que esto sucede, puede contribuir a explicar los mecanismos de la tolerancia isquémica. Y a su vez, el avance en el conocimiento de la tolerancia, ensancharía las posibilidades de investigación sobre mecanismos de neuroprotección en la isquemia, esta parte del tratamiento del ictus agudo que, pese a los numerosos intentos, sigue sin pasar de los esperanzadores resultados de la investigación preclínica a la eficacia en la práctica clínica diaria.

III. HIPÓTESIS

La isquemia genera una respuesta específica del tejido cerebral, que se ha estudiado mediante numerosos modelos experimentales tanto in vitro como en animales. Esta respuesta se produce a través de mecanismos complejos que cada vez conocemos con más profundidad, desde los cambios en los canales de membrana hasta la propia expresión génica¹⁷⁹.

Se ha comprobado mediante estos modelos que la respuesta del tejido se inicia de forma muy precoz tras el inicio de la isquemia, pudiendo objetivarse aun en los cuadros de isquemia transitoria.

No está establecido el tiempo mínimo de isquemia preciso para provocar una respuesta tisular; en los modelos experimentales generalmente se inducen varios minutos de isquemia, pero es probable que la respuesta se inicie desde los primeros momentos. En humanos, los datos de que se dispone son más escasos aún.

La hipótesis sobre la que trabajamos es que una isquemia transitoria de menos de un minuto de duración sea suficiente para inducir una respuesta tisular, traducida en cambios detectables en los niveles de diversos marcadores biomoleculares. Dichos episodios de isquemia breves se producen durante la realización de una angioplastia transluminal percutánea carotídea en la mayor parte de los casos.

La ATP podría ser, de confirmarse esta hipótesis, un modelo experimental in vivo en humanos, de isquemia cerebral transitoria.

IV. OBJETIVOS

Los avances en el conocimiento de los mecanismos biomoleculares de la isquemia cerebral permitirían desarrollar nuevas vías de investigación acerca de potenciales mecanismos neuroprotectores frente a la isquemia.

El objetivo fundamental del estudio es intentar encontrar evidencias de que la angioplastia transluminal percutánea carotídea puede constituir un modelo en humanos de isquemia cerebral transitoria.

Dado que en modelos animales la oclusión transitoria ha demostrado ser capaz de producir cambios bioquímicos de forma muy rápida, el primer objetivo será intentar determinar si en el tejido cerebral sometido a una isquemia transitoria, aún de muy corta duración, también se producen cambios en los niveles de determinados biomarcadores relacionados con la isquemia.

En la investigación clínica en humanos que han padecido isquemia cerebral, bien sea transitoria o definitiva, cualquier determinación se realiza en muestras obtenidas *después* de la isquemia, lo que no permite establecer el momento en el que se produce la modificación de los niveles de los biomarcadores.

Teniendo en cuenta que la angioplastia carotídea es un procedimiento invasivo, dentro de los objetivos del estudio está el establecer que los cambios moleculares que aparezcan no guarden relación con

- la lesión endotelial producida por el balón y la implantación del stent,
- reacciones de stress en el contexto del procedimiento intervencionista al que es sometido el paciente,
- isquemia cerebral silente.

V. PACIENTES Y MÉTODOS

1. Pacientes

a. Grupo de estudio

Pacientes sometidos a angioplastia carotídea con implantación de stent en el Hospital Universitario de La Princesa de Madrid entre los años 2004 a 2006, y pacientes sometidos al mismo procedimiento en el Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona en el segundo semestre de 2005 y el año 2006.

Los pacientes a los que se les indica la utilidad de un procedimiento revascularizador carotídeo y a quienes se les propone la realización de angioplastia en ambos centros entran dentro de alguno de los siguientes grupos:

- pacientes sintomáticos, con infarto cerebral o AIT previo compatible clínicamente con el territorio correspondiente:
 - o estenosis carotídea superior al 70% según criterios NASCET; o
 - o estenosis carotídea superior al 60% con compromiso contralateral

- pacientes asintomáticos, con:
 - o estenosis superior al 80%, si presenta infartos cerebrales silentes en el territorio afecto objetivados mediante pruebas de imagen, o con reserva hemodinámica cerebral exhausta; o
 - o estenosis superior al 60 % en pacientes con carótida única (oclusión carotídea contralateral).

Se solicita a todos los pacientes que otorguen su consentimiento para obtener las muestras biológicas e incluir las variables clínicas, manteniendo la confidencialidad acerca de sus datos personales.

Dentro del periodo de inclusión, se excluyeron aquellos pacientes de quienes no se pudo disponer de una muestra bioquímica basal y al menos una posterior al procedimiento, o que no otorgaron su consentimiento para ser

incluidos en el estudio. También se excluyeron los pacientes en quienes no se pudo finalmente realizar la angioplastia por dificultades técnicas endovasculares (tortuosidad vascular excesiva o estenosis suboclusiva que no permitían el paso de los distintos catéteres precisos para el tratamiento).

b. Grupos control

Grupo 1: pacientes sometidos a arteriografía cerebral diagnóstica.

Se escogió a pacientes sin antecedentes conocidos de enfermedad ateromatosa (infarto cerebral aterotrombótico, claudicación intermitente o cardiopatía isquémica previa).

Se trató de obtener muestras de un grupo control sometido al mismo tipo de estrés que los pacientes tratados con ATP carotídea. Para ello se escogió de forma aleatoria a pacientes sometidos a arteriografía cerebral diagnóstica en el primer semestre de 2005. Estos pacientes tienen el mismo abordaje intervencionista (anestesia local en región inguinal, acceso al árbol vascular por la arteria femoral, cateterización hasta troncos supraaórticos, inyección de contraste a la circulación cerebral) y el procedimiento tiene lugar en las mismas condiciones que los pacientes tratados.

Se evitaron los pacientes con enfermedad ateromatosa, para evitar posibles alteraciones moleculares debidas a la manipulación de un árbol arterial ateromatoso. Aparte de este sesgo, no se siguieron otros criterios para la selección; este hecho dejó que los pacientes de este grupo tuvieran principalmente patología tumoral cráneo-cerebral y malformaciones vasculares, lo que condicionó que se tratara de pacientes algo más jóvenes.

Las muestras basales se obtuvieron antes de la administración de contraste yodado y las posteriores, al finalizar el estudio diagnóstico, antes de retirar el material de cateterización.

En estos pacientes no se obtuvo muestra de control más allá de la del fin del procedimiento diagnóstico, debido a las objeciones éticas que hubiera

representado el realizar una venopunción innecesaria desde el punto de vista terapéutico.

Grupo 2: Pacientes sometidos a angioplastia transluminal coronaria con implantación de stent

La indicación para la realización de este procedimiento fue la existencia de sintomatología coronaria aguda. Se incluyeron pacientes tratados en el Hospital de La Princesa entre los meses de Marzo y Abril de 2007.

Dado que el factor diferenciador entre el grupo de casos y el grupo control era precisamente la dilatación de la pared arterial con balón y la colocación de stent, se escogió un segundo grupo de pacientes sometidos a angioplastia coronaria con implantación de stent. En estos pacientes el procedimiento de abordaje del árbol vascular es el mismo que para la arteriografía cerebral, pero finalmente se procede a la dilatación de una arteria coronaria. Se realizó una extracción de sangre venosa periférica de venas de extremidad superior, una basal y otra al finalizar el procedimiento.

Las muestras séricas de los pacientes de los grupos de control se procesaron con el mismo protocolo que se siguió con el resto de muestras del estudio.

2. Métodos

a. Protocolo médico de actuación en el grupo de estudio

Los pacientes que finalmente son sometidos a angioplastia carotídea han sido estudiados siguiendo el procedimiento diagnóstico habitual:

- diagnóstico de la estenosis de alto grado, generalmente mediante eco-doppler de troncos supraaórticos, aunque en algunas ocasiones

mediante otras pruebas de imagen no intervencionistas como el angio-TC o la angio-RM

- confirmación y graduación del grado de estenosis mediante angiografía selectiva de troncos supraaórticos. Este procedimiento diagnóstico se realiza en un primer tiempo, y no se continúa con la angioplastia en el mismo procedimiento. Esto es así por una razón médica, permitiendo espaciar la administración de contraste yodado, con potencial riesgo para la función renal, y por otra parte porque el procedimiento diagnóstico, al ser menos laborioso y no conllevar ninguna manipulación agresiva, puede llevarse a cabo sin una vigilancia tan estrecha como se mantiene durante la angioplastia.

Una vez establecida la indicación de angioplastia carotídea, el paciente es ingresado dos días antes del procedimiento, que se realiza según se ha descrito previamente (en el apartado 4.2.2).

b. Protocolo de obtención de muestras

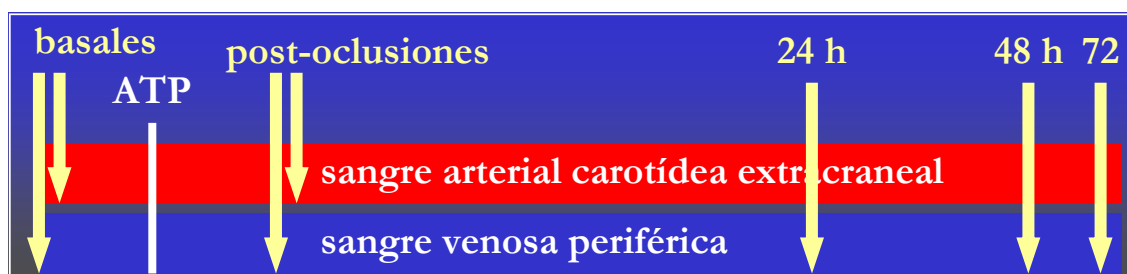
Al inicio de procedimiento, tras canalización del árbol arterial (por lo general a través de femoral derecha), y una vez alcanzada la carótida común correspondiente, se obtuvo una muestra de sangre arterial y de forma simultánea una muestra de sangre venosa periférica, procedente de canalización de vena en extremidad superior.

Tras el procedimiento, al final de las últimas series de imágenes que se realizan para confirmar que la circulación intracraneal no ha sufrido déficits, lo que supone la última administración de contraste, se volvieron a obtener muestras de sangre arterial y venosa. Aunque la duración de todo el procedimiento de ATP es bastante variable, la diferencia la marca la dificultad en el acceso a la zona estenótica y la implantación del stent. Tras la dilatación, el resto de los pasos resultan más sencillos, puesto que la estenosis ha quedado resuelta, por lo que en un tiempo inferior a media hora se está cerrando el acceso arterial.

A las 24, 48 y 72 horas tras el procedimiento se volvieron a extraer muestras de sangre venosa desde venas periféricas de extremidad superior. Dado que el tiempo de ingreso posterior a la ATP depende de la situación del paciente, en muchos casos tras 48 horas de observación tras el procedimiento el paciente presenta unas condiciones clínicas lo suficientemente satisfactorias como para ser dado de alta. En estos casos no se alargó el tiempo de ingreso con la única razón de obtener la muestra de las 72 horas.

Cada extracción constó de 2 tubos de 4.5 ml de bioquímica con gelosa, para la obtención de suero. Se dejaron reposar los tubos a temperatura ambiente durante el tiempo preciso hasta la completa formación del botón celular, para lo que generalmente no son precisos más de diez minutos, y luego se centrifugaron a 3.000 g. durante otros 10 minutos. El suero que se obtuvo tras este procedimiento se repartió en 4 alícuotas de 1 ml que fueron congeladas a - 40° C hasta la realización de los test moleculares oportunos.

A continuación se refleja de forma gráfica el cronograma de obtención de muestras séricas:



En el caso de los pacientes del grupo control sometidos a arteriografía cerebral diagnóstica, se extrajeron las muestras basales y postprocedimiento en las mismas condiciones que en el grupo tratado, sin que se obtuvieran más muestras de control en momentos posteriores.

Para los pacientes del grupo control tratados con angioplastia coronaria sólo se obtuvieron muestras venosas basales y al final del procedimiento. Este grupo, como se ha descrito arriba, se recogió después, y en el análisis de los

datos que se tenían previamente, no se había encontrado diferencias entre muestras venosas y arteriales, por lo que estas últimas no se extrajeron.

c. Determinación de biomoléculas

Se eligieron para su determinación los siguientes biomarcadores:

- Glutamato: es el primer neurotransmisor que ve afectada su regulación tras la caída del sistema energético. Dado que existe, como se ha descrito antes, un potente sistema para su recaptación en el tejido indemne, que puede ser inducido por isquemia transitoria, como se ha demostrado experimentalmente¹⁸⁰, la modificación de sus niveles proporciona una importante información acerca de la situación de las sinapsis.
- Ácido gamma-amino-butírico (GABA): con un papel opuesto al del ácido glutámico, también es junto con él uno de los primeros en ver modificados sus niveles tras la isquemia aguda. La pérdida de su efecto inhibitorio contribuye a intensificar y a extender el área isquémica.
- L-arginina: constituye el principal sustrato para la síntesis de óxido nítrico, por lo que los niveles de ambas moléculas suelen relacionarse de forma inversamente proporcional. Se ha descrito previamente que la reducción de los niveles de este aminoácido en suero y en líquido cefalorraquídeo se relaciona con mayor extensión del infarto y un mayor porcentaje de deterioro neurológico precoz.¹⁸¹
- Interleucina- 6 (IL-6): en modelos experimentales de isquemia cerebral se ha demostrado un aumento de expresión que aparece a las 3 horas y persiste hasta 96 horas post-isquemia¹⁸². En pacientes con ictus isquémico agudo, sus niveles son significativamente mayores que en controles¹⁸³, y la elevación de los niveles se ha correlacionado con el volumen del infarto cerebral¹⁸⁴ y con el pronóstico funcional a medio plazo¹⁸⁵. En los pacientes sometidos a angioplastia coronaria se han detectado niveles elevados en la

circulación local de forma inmediata, apuntando a que tendría su origen en la propia placa ateromatosa¹⁸⁶.

- Metaloproteasa de matriz 9 activada (MMP-9) y fibronectina (FBN) se han revelado como importantes factores asociados al daño endotelial y a la transformación hemorrágica del infarto cerebral. En modelos animales, se ha encontrado elevación de MMP-9 activada a las 3 horas tras una isquemia focal transitoria¹⁸⁷, y se ha relacionado con la formación precoz de edema. En los estudios en humanos, en los que las determinaciones post-isquemia se han realizado cada 24 horas, las máximas elevaciones de esta proteasa se han encontrado en las primeras 24 horas.

En la patología cardíaca, la elevación de los niveles de MMP-9 se ha relacionado con la isquemia aguda¹⁸⁸, y también se ha detectado elevación de niveles en la angioplastia coronaria en la circulación coronaria y no en la sistémica, postulándose que (junto con la IL-6) su liberación tenga origen en la placa ateromatosa inestable.

- Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α): en pacientes con ictus isquémico en fase aguda se detecta elevación de sus niveles¹⁸⁹, y se han relacionado con la aparición de deterioro neurológico precoz y con un mayor tamaño del infarto cerebral¹⁹⁰. Pero también se ha encontrado elevado en pacientes con infarto cerebral que habían sufrido un AIT en las 72 horas previas, y en estos pacientes esta elevación se ha relacionado con un menor volumen de infarto¹, lo que ha llevado a formular la hipótesis del *efecto dual* del TNF-alfa:
 - o en situaciones de isquemia cerebral con elevada respuesta inflamatoria, inhibición de síntesis proteica, producción de radicales libres y disminución de la actividad del NF- κ B, el TNF-alfa ejercería un potente efecto citotóxico. Se ha postulado que este efecto se ejercería principalmente por el receptor TNFR1.
 - o durante el preconditionamiento isquémico, el aumento de TNF-alfa actuaría incrementando la actividad del NF- κ B y disminuyendo la respuesta inflamatoria, por lo que ejercería un

efecto neuroprotector. Este efecto guardaría relación con la activación de receptores TNFR2.

La determinación de los valores de aminoácidos (glutamato, GABA, L-arginina) se realizó mediante el Waters Pico-Tag Amino Acid Analysis System.

Este sistema requiere una correcta formación del trombo para prevenir la presencia de fibrina en el suero sobrenadante que es sometido posteriormente al análisis, lo que puede inducir a resultados erróneos. Dado que parte de las muestras utilizadas en este estudio eran obtenidas en momentos en los que el paciente recibía tratamiento anticoagulante a dosis plenas, los tubos que se extrajeron bajo estas condiciones fueron dejados un tiempo adicional de reposo previo a la centrifugación, para garantizar la calidad del suero.

Las muestras son mezcladas 1:1 con una solución estándar para su hidrólisis (metionina sulfona 0,4 milimolar en HCL 0,1 molar) y posteriormente sometidas a un nuevo centrifugado a 1500 g durante 30 minutos con un sistema de ultrafiltrado. Tras este nuevo proceso la muestra se mezcla con una solución 7:1:1:1 de metanol:triethylamina:agua:fenilisotiocianato para someterla al análisis mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Este sistema permite obtener resultados en rango picomolar.



Aparato de HLPC

Los niveles de IL-6 y TNF- α fueron evaluados mediante kits comercializados de análisis cuantitativo de inmunoadsorción (IMMULITE 1000 System, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, USA).

Este sistema de análisis también requiere una perfecta formación del trombo para evitar la presencia de fibrina en el suero, problema que se evitó aumentando el tiempo de reposo de los tubos extraídos en momentos de máxima anticoagulación, como se ha descrito anteriormente.

El mecanismo básico de la inmunoadsorción es la mezcla del suero con anticuerpos específicos contra la molécula diana. Esta unión es a su vez detectada mediante otro anticuerpo ligado a una enzima (fosfatasa alcalina en este caso).



Tras estos dos pasos, se añade un substrato que al ser defosforilado emite fotones detectables (reacción de quimioluminiscencia), permitiendo determinar cantidades con exactitud de picogramos por mililitro.

La determinación de MMP-9 activa se realizó mediante el sistema Biotrak™ MMP-9 Activity Assay System, GE Healthcare Europe GmbH, Freiburg, Alemania. Se basa también en la inmunoadsorción, con anticuerpos específicos anti-MMP-9 que retienen la enzima existente en la muestra a analizar. Los anticuerpos retienen tanto las formas activas como las inactivas (pro-MMP-9).

Para determinar la MMP-9 activa, se añade una pro-enzima inactiva cuya secuencia de activación ha sido artificialmente modificada para ser reconocida por la MMP-9 activa y posteriormente se añade un substrato cromogénico (APMA –*p-aminophenilmercuric acetate*-). Si la proenzima ha sido activada por la existencia de MMP-9 activa, el substrato cromogénico será

catalizado. Este sistema permite cuantificar la MMP-9 activa en rango de nanogramos por mililitro.

Los niveles de fibronectina se determinaron mediante kits comerciales de ELISA (Biohit Oyj, Helsinki, Finlandia).

En las placas vienen fijados los anticuerpos monoclonales específicos anti-fibronectina que retienen la misma y posteriormente se añade un segundo anticuerpo ligada a peroxidasa del rábano. Esta enzima activa la



Lector placas ELISA

reacción colorimétrica en presencia del sustrato TMB (*tetrametilbencidina*), lo que permite detectar la fibronectina en rango de nanogramo por mililitro.

d. Protocolo de imagen

Se realizó un estudio con resonancia magnética con secuencias de difusión (DWI-RM) el día antes del procedimiento y un segundo estudio posterior entre las 24 y las 72 horas.

Se pretendía con este control de imagen determinar la existencia de nuevas lesiones isquémicas agudas que pudieran haber tenido lugar durante el procedimiento y no haber tenido ninguna significación clínica funcional, pero sí una repercusión estructural cerebral.

No se realizó estudio de imagen post-procedimiento a los pacientes de los grupos control.

e. Análisis estadístico

Las variables discontinuas se expresan como porcentajes y para su comparación se utilizó el test χ^2 (chi-cuadrado). En las variables continuas primero se determinó su normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas normales se expresaron como medias \pm desviación estándar, mientras que las variables continuas sin distribución normal se expresaron como mediana [percentil 25%, percentil 75%].

La comparación entre variables continuas con distribución normal se realizó mediante el test de la t de Student, y para las variables continuas sin distribución normal se practicó el test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

VI. RESULTADOS

1. Tamaño muestral

Casos

Durante el periodo comprendido entre 2004 y 2006, se recogieron un total de 74 angioplastias carotídeas realizadas en el Hospital Universitario de La Princesa de Madrid (57 pacientes) y el Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona (17 pacientes).

Se consideró requisito indispensable para poder ser incluido en el estudio el disponer de muestra serológica basal, postprocedimiento y a las 24 horas, así como los datos clínicos de los pacientes. El estudio de imagen mediante RM y las muestras obtenidas en tiempos posteriores no se consideraron imprescindibles para la inclusión.

Controles

En el grupo control 1 se incluyeron muestras de 16 pacientes sometidos a arteriografía selectiva cerebral diagnóstica, según lo descrito en el apartado métodos.

En el grupo control 2 se incluyeron las muestras de 20 pacientes sometidos a angioplastia coronaria.

2. Características de los pacientes

Las características basales de los pacientes se describen en la tabla 1. Los pacientes del grupo control eran más jóvenes, con diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes tratados. Esta diferencia guarda relación por una parte por la edad de presentación más precoz de los

síndromes coronarios agudos con respecto a la enfermedad ateromatosa carotídea y por otra con la exclusión de pacientes con sintomatología vascular en los pacientes sometidos a arteriografía diagnóstica, lo que excluye principalmente a pacientes mayores.

En cuanto a los factores de riesgo vascular, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. La mayor predominancia de varones en ambos grupos está más acentuada en los pacientes tratados, por la mayor prevalencia de la enfermedad ateromatosa en varones, que se diluye en el grupo control.

	Controles n = 36	Casos n = 74	p
Edad, años	62.7 ± 13.9	68.9 ± 9.3	0.004
Sexo (% hombres)	63.9	81.1	0.061
HTA previa (%)	60.0	75.7	0.135
DM previa (%)	15.0	27.0	0.210
Dislipemia previa (%)	40.0	58.1	0.117
Tabaquismo activo (%)	45.0	27.0	0.103

Tabla 1: características basales

3. Resultados morfológicos

En todos los pacientes sometidos a angioplastia carotídea se obtuvo un buen resultado morfológico, con recuperación del calibre de la arteria carótida interna, con estenosis residuales inferiores al 10% en todos los casos.

4. Resultados clínicos: morbilidad intraprocedimiento

Dos pacientes sufrieron un ictus durante la realización de la angioplastia, y otro presentó un cuadro de déficit neurológico progresivo en las veinticuatro horas siguientes, que finalmente se convirtió también en un ictus establecido. Así pues, el 4,5% presentó ictus perioperatorio.

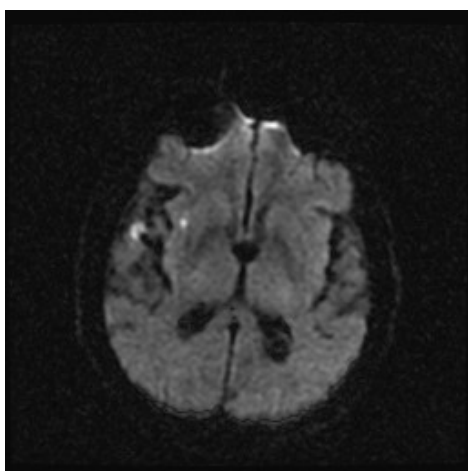
5. Resultados de imagen

Un total de 55 pacientes (el 74,3%) fueron estudiados con DWI-RM previa y posterior al procedimiento. En el 9% de los casos en la imagen previa se apreciaban lesiones agudas, estando aún en curso el infarto por el que la carótida con estenosis había originado sintomatología.

En 23 casos (el 42%) la resonancia de control posterior a la angioplastia reveló la presencia de nuevas lesiones isquémicas agudas, que se distribuyeron como se describe a continuación:

- 15 casos con lesiones en el hemisferio ipsilateral a la carótida tratada
- 1 lesiones con patrón de territorio “frontera”
- 6 con lesiones en territorio vascular diferente del tratado
- 1 paciente con lesiones bilaterales.

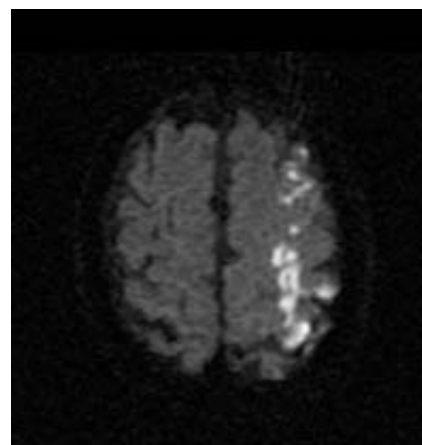
No hubo diferencias significativas entre los pacientes en los que la angioplastia se realizó bajo dispositivo de protección distal y en los que no.



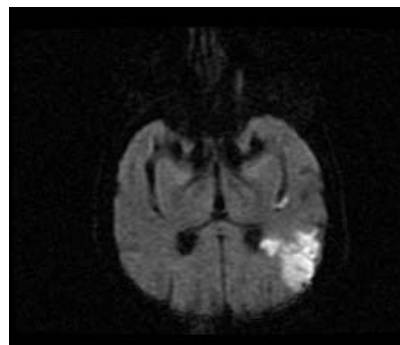
La mayor parte de las lesiones que se encontraron eran de pequeño tamaño y de localización cortical.

Del total de los 19 casos en los que se encontraron lesiones, sólo tres pacientes presentaron sintomatología.

El paciente que presentó las lesiones isquémicas en patrón frontera (foto), presentó una clínica que se instauró en las horas posteriores, mientras que los otros dos pacientes presentaron la clínica durante el procedimiento.



De los pacientes que presentaron un ictus intraprocédimiento, uno lo padeció en el hemisferio contralateral al sometido a angioplastia.



6. Resultados biomoleculares

No se encontraron diferencias significativas en los valores basales entre casos y controles en las muestras arteriales ni en las venosas.

Valores basales (arteriales)	Controles n = 36	Casos n = 74	p
Glutamato, μ M/mL	93.4 [82.4 - 123.8]	108.1 [75.4 - 149.8]	0.443
GABA, μ M/mL	156.7 [125.7 - 189.9]	178.2 [139.1 - 209.3]	0.221
L-arginina, μ M/mL	69.4 [52.3 - 95.4]	83.2 [52.1 - 105.8]	0.426
IL-6, pg/mL	1.9 [1.1 - 3.5]	1.7 [1.0 - 3.2]	0.989
TNF- α , pg/mL	16.9 [13.8 - 20.5]	15.6 [11.3 - 20.1]	0.382
MMP-9 act, ng/mL	20.2 [17.8 - 35.4]	19.5 [14.1 - 24.6]	0.208
FBNc, μ g/mL	19.3 [13.9 - 23.8]	18.1 [13.5 - 22.8]	0.660

Valores basales (venosos)	Controles n = 36	Casos n = 74	p
Glutamato, μ M/mL	127.7 [93.1 - 148.1]	137.4 [94.2 - 183.2]	0.137
GABA, μ M/mL	141.5 [100.4 - 192.2]	153.7 [131.8 - 209.1]	0.242
L-arginina, μ M/mL	87.2 [62.1 - 129.4]	85.2 [65.1 - 111.6]	0.756
IL-6, pg/mL	4.8 [1.4 - 7.8]	2.3 [1.4 - 4.2]	0.084
TNF- α , pg/mL	10.3 [8.1 - 14.5]	11.6 [8.2 - 15.3]	0.452
MMP-9 activa, g/mL	23.8 [19.5 - 32.9]	20.6 [15.9 - 29.7]	0.231
FBNc, μ g/mL	17.6 [13.3 - 21.6]	14.1 [9.5 - 18.5]	0.050

Tras la realización del procedimiento, se apreció elevación significativa de los niveles de Glutamato, MMP-9 y FBNC, así como descenso significativo de los niveles de GABA.

Casos	Basales n = 74	Post n = 74	P
Glutamato, μ M/mL	137.4 [94.2 - 183.2]	313.1 [222.2 - 481.9]	<0.0001
GABA, μ M/mL	153.7 [131.8 - 209.1]	99.6 [57.8 - 147.9]	0.001
L-arginina, μ M/mL	85.2 [65.1 - 111.6]	85.2 [55.2 - 93.3]	0.050
IL-6, pg/mL	2.3 [1.4 - 4.2]	3.4 [1.9 - 6.3]	0.957
TNF- α, pg/mL	11.6 [8.2 - 15.3]	11.1 [8.1 - 14.9]	0.148
MMP-9 activa, g/mL	20.6 [15.9 - 29.7]	55.6 [42.7 - 65.6]	<0.0001
FBNC, μ g/mL	14.1 [9.5 - 18.5]	54.3 [43.8 - 67.4]	<0.0001

En los pacientes del grupo control, se apreció un aumento significativo de los niveles de MMP-9 y FBNC, sin modificaciones significativas en los niveles del resto de moléculas.

Controles	Basales n = 36	Post n = 36	P
Glutamato, μ M/mL	127.7 [93.1 - 148.1]	121.4 [100.5 - 155.4]	0.343
GABA, μ M/mL	141.9 [100.4 - 192.2]	137.4 [104.8 - 181.1]	0.461
L-arginina, μ M/mL	87.2 [62.1 - 129.4]	96.6 [58.1 - 123.6]	0.837
IL-6, pg/mL	4.8 [1.5 - 7.8]	4.7 [1.3 - 7.5]	0.422
TNF- α, pg/mL	10.3 [8.1 - 14.5]	11.3 [6.9 - 19.9]	0.164
MMP-9 activa, g/mL	23.8 [19.5 - 32.9]	40.6 [32.9 - 45.6]	<0.0001
FBNC, μ g/mL	17.6 [13.3 - 21.6]	34.3 [31.8 - 42.2]	<0.0001

Dado que estaba previamente descrito el incremento en los niveles de MMP-9 y FBNC en pacientes sometidos a ATP coronaria, se analizó de forma separada los pacientes del grupo control sometidos a arteriografía cerebral diagnóstica. Los resultados, que se reflejan en la siguiente tabla, siguieron

reflejando una diferencia significativa entre los niveles basales y postprocedimiento tanto de MMP-9 como de FBNC, sin diferencias en las otras biomoléculas.

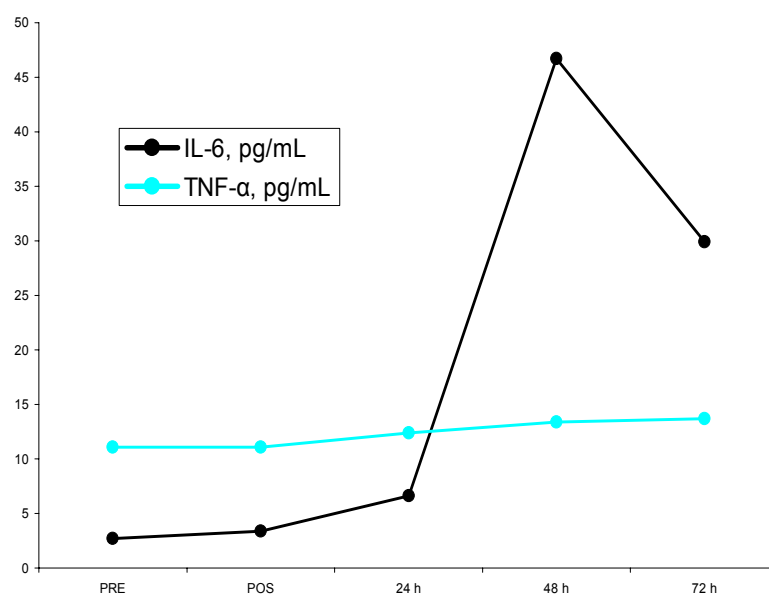
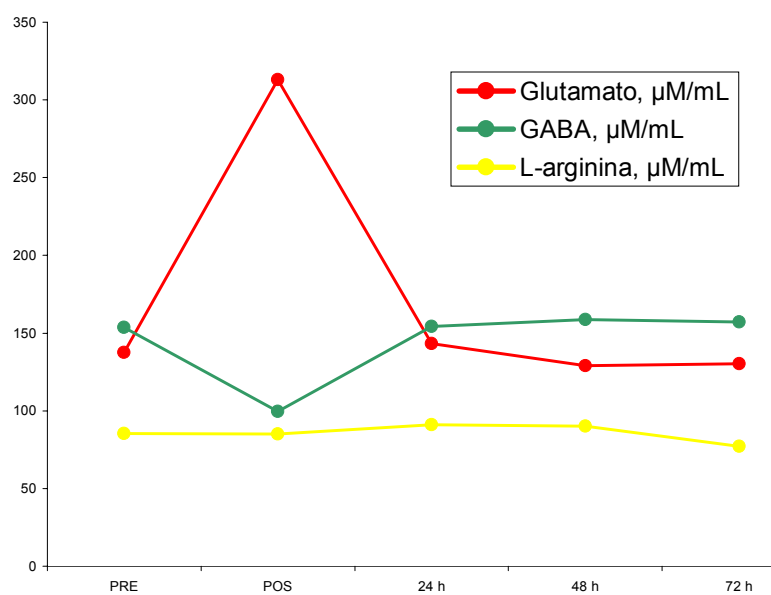
Controles angiográficos	Basales n = 16	Post n = 16	p
Glutamato, μ M/mL	93.4 [62.4 - 123.8]	91.9 [69.6 - 148.4]	0.249
GABA, μ M/mL	156.7 [125.7 - 189.9]	144.7 [114.3 - 161.6]	0.075
L-arginina, μ M/mL	69.4 [52.3 - 95.4]	65.7 [51.1 - 90.9]	0.382
IL-6, pg/mL	1.9 [1.1 - 3.5]	1.7 [1.1 - 2.9]	0.929
TNF- α , pg/mL	16.9 [13.8 - 20.5]	16.7 [12.7 - 23.7]	0.345
MMP-9 activa, g/mL	20.2 [17.8 - 35.4]	40.3 [21.2 - 50.7]	0.007
FBNC, μ g/mL	19.3 [13.9 - 23.8]	37.2 [27.6 - 48.1]	0.004

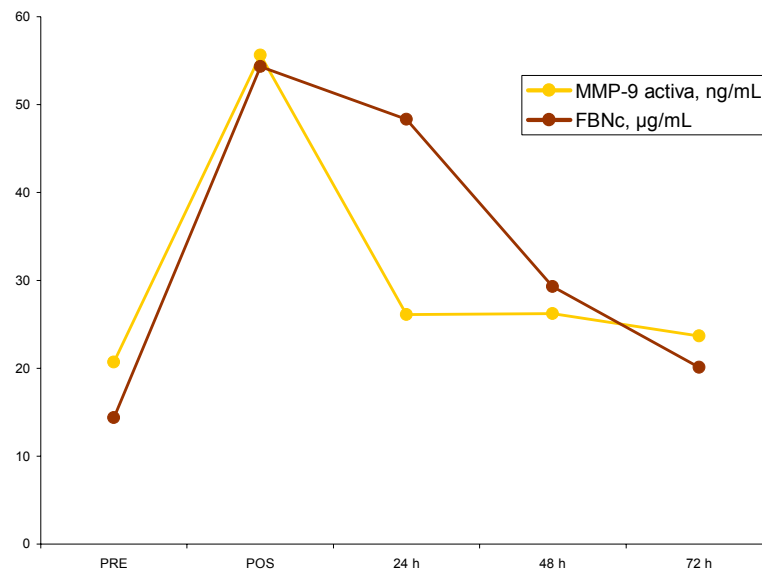
En los pacientes sometidos a ATP se realizaron extracciones a las 24, 48 y a las 72 horas en la mayor parte de los casos, con lo que se pudo establecer el perfil evolutivo de los valores de las distintas moléculas.

Casos	PRE	POS	24 h	48 h	72 h
Glutamato, μ M/mL	137.4 [94.2 - 183.3]	313.1 [222.2-481.9]	143.3 [109.1 - 187.8]	129.1 [87.2 - 174.3]	130.3 [115.1 - 188.9]
GABA, μ M/mL	153.7 [131.8 - 209.1]	99.6 [57.8 - 147.9]	154.2 [108.2 - 201.3]	158.8 [130.9 - 248.3]	157.2 [128.2 - 236.7]
L-arginina, μ M/mL	85.3 [65.2 - 111.6]	85.2 [55.2 - 93.3]	91.1 [64.1 - 113.2]	90.2 [58.1 - 108.2]	77.2 [51.8 - 99.4]
IL-6, pg/mL	2.7 [1.4 - 4.7]	3.4 [1.9 - 6.3]	6.6 [3.7 - 10.2]	46.7 [44.4 - 51.4]	29.9 [28.1 - 37.1]
TNF- α , pg/mL	11.1 [8.1 - 15.2]	11.1 [8.1 - 14.9]	12.4 [9.1-15.5]	13.4 [8.7 - 18.9]	13.7 [9.9 - 17.2]
MMP-9 activa, ng/mL	20.7 [15.7 - 29.8]	55.6 [42.7 - 66.6]	26.1 [21.5 - 39.2]	26.2 [19.0 - 32.7]	23.7 [14.1 - 51.3]
FBNC, μ g/mL	14.4 [9.5 - 18.7]	54.3 [43.8 - 67.4]	48.3 [45.3-56.5]	29.3 [22.5 - 36.3]	20.1 [10.8 - 26.8]

En amarillo, valores con $p < 0.0001$ en relación con la muestra basal.

En las siguientes figuras se refleja de forma gráfica el perfil evolutivo de las distintas moléculas.





VII. DISCUSIÓN

El presente estudio se ha realizado enmarcado dentro de la actividad clínica asistencial cotidiana. Esto implica por una parte que la interpretación de los resultados sea más compleja que cuando son obtenidos de una investigación más controlada, y, por otra adquieren un interés especial puesto que son reflejo de lo que sucede en la práctica real con los pacientes.

Dado que se han recogido muchas variables diferentes tanto en los pacientes sometidos a ATP carotídea como en los controles, a continuación se discuten los distintos resultados de forma pormenorizada.

1. Biomarcadores.

La elevación de los niveles de glutamato descrita hasta ahora en distintos estudios, tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo, en los pacientes que han sufrido un infarto cerebral es transitoria y comienza a normalizarse en menos de 6 horas desde el inicio de los síntomas, salvo en los pacientes con infarto progresivo, o con lesiones extensas, en los que la elevación es un marcador de mal pronóstico funcional y de deterioro neurológico precoz, como se ha descrito antes.

Sin embargo, hasta la fecha, en la literatura no hay recogido ningún estudio en humanos que describa cambios en los niveles séricos de glutamato en pacientes que han sufrido un cuadro isquémico transitorio.

Aunque esto no se haya demostrado de forma fehaciente con ningún estudio, fisiopatológicamente resulta razonable pensar que desde el momento en que la isquemia origina una caída significativa del sistema energético en las sinapsis, y se produce un fracaso en el correcto funcionamiento de las mismas, aparezca sintomatología neurológica deficitaria, y que pudiera detectarse en ese momento una elevación de niveles de glutamato por los mecanismos descritos previamente. Estaríamos así en la primera fase del infarto cerebral.

Siguiendo con este razonamiento, es posible que una recuperación a tiempo del flujo fuera capaz de evitar que progresara la cascada isquémica a partir de ese primer escalón, recuperándose la actividad energética de las sinapsis antes de que se produjera una mayor activación de canales iónicos y un edema celular irreversible, revirtiéndose las alteraciones moleculares antes de dar lugar a isquemia tisular definitiva, lo que coincidiría con una recuperación clínica y la presentación como una clínica deficitaria transitoria o AIT.

Lo novedoso de los hallazgos de este estudio es la elevación de los niveles de glutamato tras una isquemia de una duración tan breve como para no producir ni siquiera una repercusión clínica, manteniéndose la actividad cerebral aparentemente normal durante todo el episodio.

Podría sospecharse que, a pesar de existir una aparente normalidad, en realidad se hubiese producido una isquemia silente desde el punto de vista clínico, de igual modo que se encuentran infartos cerebrales en pacientes que nunca han referido clínica. Pero los cambios moleculares se mantuvieron en los pacientes en los que la RM DWI posterior fue estrictamente normal, demostrando la ausencia de isquemia reciente.

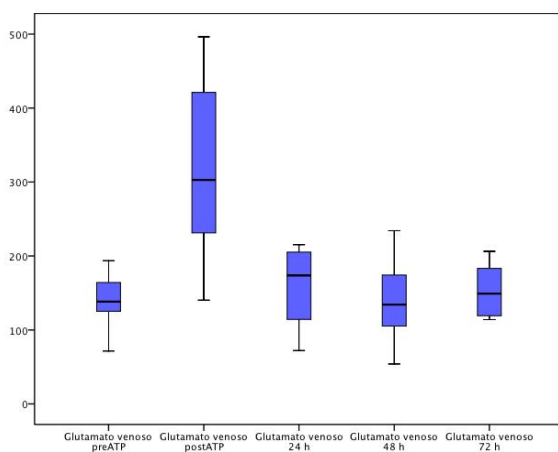
Una posible explicación sería que el compromiso vascular hemisférico extenso, en relación con la oclusión carotídea completa, aun sin originar un déficit ni clínico ni estructural, atendiendo a los estudios normales de imagen posterior, originase una disfunción mínima extensa y difusa, con una alteración transitoria de la recaptación de glutamato, sin que represente un fracaso funcional de las sinapsis, ni siquiera transitorio, pero sí una elevación transitoria del glutamato extracelular, que se trasladaría al torrente circulatorio en cantidad suficiente para modificar los niveles sanguíneos.

Por otro lado, dado que en los pacientes sometidos a angiografía cerebral diagnóstica, en los que se ha administrado contraste yodado a la circulación cerebral, no se han inducido cambio de los niveles de glutamato,

hay que relacionar la elevación de los niveles en los pacientes sometidos a ATP directamente con la interrupción del flujo sanguíneo intracranial.

Por otra parte, la elevación del glutamato tampoco se puede poner en relación directa con la lesión local vascular que la angioplastia y la implantación del stent producen, puesto que en los pacientes sometidos a un procedimiento similar en arteria coronaria no se ha producido modificación de los niveles.

Y por último, tampoco podría justificarse la elevación de los niveles por un fenómeno sistémico, ya que no se ha producido en pacientes sometidos a un proceso de elevado estrés como es la angioplastia coronaria, que en

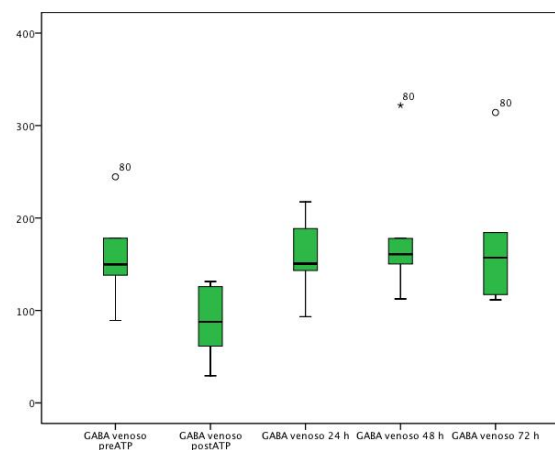


muchos casos se realiza en pacientes en fase de cardiopatía isquémica aguda, por lo que tampoco se origina por un fenómeno isquémico del miocardio. Esto quiere decir que, a pesar de la ubicuidad del glutamato en el organismo, la isquemia miocárdica transitoria no produce modificación de sus niveles, lo que sí

hace una isquemia cerebral, aun de segundos.

Todas estas consideraciones hacen que haya que concluir que la elevación de los niveles de glutamato sanguíneo en estos pacientes deba relacionarse única y exclusivamente con la interrupción transitoria de flujo sanguíneo a nivel cerebral.

En la misma línea debe ser interpretado el descenso significativo del GABA en la muestra posterior al procedimiento, con normalización posterior. Junto con la elevación del glutamato, pondría en evidencia un mal funcionamiento de la transmisión



sináptica, que se corregiría posteriormente al normalizarse el flujo sanguíneo, interrumpido por tan breve espacio de tiempo.

Otro aspecto que debe considerarse con cuidado es el papel de la MMP-9 activa y la fibronectina en la angioplastia. La elevación de MMP-9 se ha relacionado intensamente con infartos cerebrales extensos y sobre todo con el riesgo de transformación hemorrágica del ictus isquémico, tanto de forma espontánea, como tras tratamiento fibrinolítico.

Sin embargo, en los pacientes del presente estudio, se han detectado niveles elevados de MMP-9 activada en sangre periférica tanto en los tratados mediante angioplastia carotídea o coronaria como a los sometidos a una exploración endovascular mediante acceso arterial, como es la arteriografía cerebral selectiva.

Hay que recordar que se han medido los niveles de MMP-9 en su forma activa, lo que no permite determinar si su elevación depende de un aumento en la expresión o en la activación de pro-MMP-9 previamente sintetizada.

La interpretación de estos hallazgos resulta muy complicada, aunque se puedan postular algunas teorías.

En primer lugar, en lo que respecta a los pacientes sometidos a angioplastia coronaria, hay que tener en cuenta que datos epidemiológicos basales que podrían interferir en estos hallazgos, tales como la intensidad y extensión de su afectación miocárdica no están recogidos, por lo que se precisaría un estudio orientado a analizar el papel de estas moléculas en relación con la patología isquémica miocárdica para poder discriminar con más detalle qué papel pueden jugar.

De igual modo, en los pacientes control por arteriografía cerebral diagnóstica, que no han presentado otros cambios en ningún otro marcador, la patología de base es muy variable, por lo que la primera explicación que

justificaría la elevación de los niveles de MMP-9 activa y de FBN sería la manipulación intraarterial. Todos los pacientes han sufrido una punción arterial en arteria femoral, el ascenso de distintos catéteres por aorta y la inyección de contraste yodado, pudiendo ser cualquiera de estos procedimientos el responsable de su elevación, con mecanismos que habría que razonar de forma individualizada.

En este caso, habría que replantearse también si parte o incluso toda la elevación de estos marcadores que se ha visto en los casos de angioplastia, tanto coronaria como carotídea, dependa únicamente de la manipulación intraarterial del árbol vascular, más que de la manipulación intervencionista de una placa ateromatosa sintomática concreta.

Con respecto al TNF- α conviene recordar la hipótesis del *efecto dual*, por la que en situaciones de infarto extenso ejercería un papel deletéreo mientras que en casos de preconditionamiento podría ejercer un efecto neuroprotector. En el caso de nuestros pacientes, no se han producido modificaciones en los niveles de este factor.

Este hecho puede explicarse si relacionamos su liberación con el volumen de tejido infartado, y el que sus efectos nocivos o protectores sobre el infarto dependan de segundos mediadores que actuarían por vías diferentes, como parece desprenderse de los distintos estudios en modelos animales.

En cualquier caso, podemos concluir que la isquemia transitoria de la ATP no causa modificaciones en los niveles de esta citoquina.

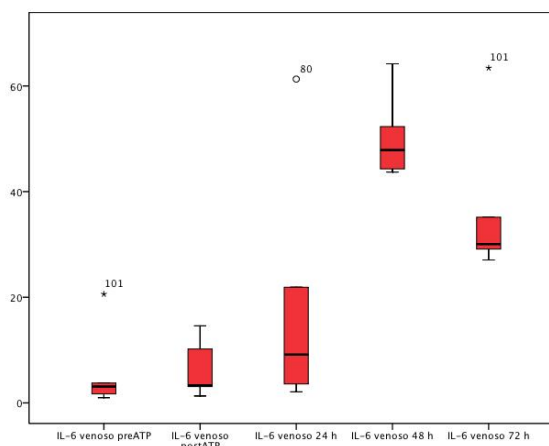
En lo que respecta a la modificación de los niveles de interleuquina 6, la elevación tardía de sus niveles coincide con lo descrito en el infarto cerebral,

tanto en estudios experimentales como en pacientes, en los que se ha relacionado con una mayor gravedad clínica.

Está descrito, como se ha dicho antes, un aumento en la expresión de su síntesis, con elevación del mRNA, a partir de las tres primeras horas post-isquemia en modelos experimentales.

La ausencia de cambios en los niveles de IL-6 en la primera muestra

post angioplastia y el pico máximo de elevación a las 48 horas encajaría con que en nuestro caso también existiría un mecanismo de aumento de expresión y síntesis, y no dependería de una mayor liberación desde la lesión ateromatosa o desde el tejido cerebral expuesto a la isquemia.



Como sucede con otros de los marcadores analizados, en el caso de la IL-6 también resulta sorprendente que una citoquina cuyos niveles se han correlacionado directamente con el volumen de infarto, presente elevación en casos en los que no hay una isquemia visible en las pruebas de imagen.

En el análisis de los perfiles biomoleculares de la angioplastia sería especialmente interesante poder comparar los casos en los que las pruebas de imagen posterior muestran isquemia aguda con aquellos que no, y, más allá, valorar los volúmenes de isquemia en los casos en los que aparece, y analizar si guardan relación con el grado de elevación de las moléculas.

Dado lo escaso de la muestra, dicho análisis sólo ha podido realizarse de manera incompleta en el presente estudio, como se expondrá a continuación, sin que se hayan obtenido resultados significativos, y sería preciso acumular un mayor número de casos para extraer alguna información valorable.

2. Imagen

Los resultados de las pruebas de imagen de control posteriores a la angioplastia plantean interrogantes acerca de los mecanismos por los que se produce la isquemia durante el procedimiento.

Por una parte, en el caso de las lesiones de pequeño tamaño, no parece haberse encontrado diferencias entre los casos realizados bajo protección distal y aquellos en los que no se utilizó dicho dispositivo. Resulta difícil justificar la isquemia distal con émbolos de diámetro inferior a 3 micras, que es el calibre de poro habitual de los dispositivos, de tal modo que un trombo generado durante la colocación o la expansión del stent pudiera no ser atrapado por el filtro y sin embargo ocluir vasos distales.

Entre las posibles explicaciones para la aparición de este tipo de lesiones isquémicas estarían:

- que se produzca un fenómeno embólico previo a la colocación del sistema de protección distal, generado durante la manipulación aórtica y carotídea al inicio del procedimiento. En este caso es de esperar que se produjera sintomatología asociada a un émbolo de gran tamaño, pero el hecho de que los pacientes hayan permanecido asintomáticos hace difícil esta explicación.
- que una mala colocación del sistema de protección, de tal modo que no contactara por completo en su circunferencia con la pared vascular, permitiera el paso de émbolos entre ésta y el dispositivo. Esto sería una situación extraordinaria, dado el diseño de los modernos sistemas, que de forma autoexpandible se adaptan a la circunferencia del vaso.
- que se produjera formación de trombos de pequeño tamaño en una localización distal al filtro. Esto resulta difícil de explicar en pacientes que están bajo tratamiento con dos fármacos

antiagregantes y heparina sódica intravenosa no fraccionada a dosis de anticoagulación completa

- que la isquemia tuviera lugar por un compromiso hemodinámico y la claudicación tisular de áreas de riesgo. Este mecanismo encaja a la perfección en el caso de las isquemias de distribución frontera, pero no es muy útil para explicar las isquemias de menor calibre y las de localización contralateral al territorio que se manipula.

En los casos de infartos en territorio diferente al de la carótida tratada, y en infartos territoriales de gran vaso, la suelta de émbolos habría que localizarla en la manipulación endovascular del arco aórtico, en el segmento anterior al origen de la carótida. La posibilidad de que exista una fuente embolígena no detectada con anterioridad, fundamentalmente a nivel cardiaco, es remota, dado que los pacientes, aun sin tener de forma sistemática ecocardiograma reciente, permanecen bajo monitorización electrocardiográfica durante el procedimiento, sin que se hayan detectado arritmias significativas, aparte de la bradicardia en el contexto de estimulación del seno carotídeo.

Los interrogantes acerca de la aparición de isquemias silentes en pacientes sometidos a angioplastia carotídea, ya han sido expuestos ante la comunidad científica¹⁹¹, y siguen siendo objeto de controversia, por lo que el futuro con total seguridad arrojará más luz sobre la fisiopatogenia, repercusión clínica y forma de disminuir el riesgo de isquemia en el contexto de ATP carotídea.

3. Clínica

Los pacientes fueron sometidos a ATP por indicación médica, por lo que el análisis de los resultados morfológicos y clínicos de los casos se convierte en una exigencia profesional que, más allá de la investigación, es preciso

realizar de forma periódica para comprobar que la técnica es eficaz y que su aplicación se mantiene dentro del rango riesgo-beneficio esperado.

En todos los casos se consiguió una recuperación de la luz endovascular con una estenosis residual inferior al 10%. Este hecho no debe sorprendernos puesto que no se indica la realización de una angioplastia si la estenosis está provocada por una lesión ateromatosa intensamente calcificada, en la que la presión que ejerce el balón de dilatación generalmente es insuficiente para conseguir un buen resultado. Los casos de lesiones intensamente calcificados tienen una indicación preferentemente quirúrgica.

Dentro de los pacientes en los que se indica la realización de una angioplastia, por lo general sólo resultan fallidos aquellos casos en los que no se consigue atravesar la estenosis, bien porque la luz del vaso esté extremadamente reducida –estenosis suboclusivas- o bien porque exista tal grado de tortuosidad de los troncos supraaórticos que no permita hacer llegar el material endovascular, o al menos no en las condiciones necesarias para realizar la ATP. Como se ha descrito previamente, estos pacientes no fueron incluidos en el presente estudio.

En lo que respecta a la seguridad del procedimiento, dentro de los resultados clínicos, conviene llamar la atención sobre algunos detalles.

En primer lugar, la muestra de pacientes que se ha incluido en el presente estudio no es un registro sistemático de todas las angioplastias realizadas en los centros en un determinado periodo de tiempo, sino que se incluyeron únicamente aquellos pacientes de quienes se disponía de las muestras analíticas en los intervalos predefinidos. No puede extraerse, por tanto, del número de pacientes que han sufrido alguna complicación en este estudio (3 de un total de 74), el porcentaje de pacientes que presentan complicaciones cuando son sometidos a angioplastia carotídea.

En la misma línea, tampoco se han registrado de forma sistemática en el presente estudio todas las incidencias habitualmente consideradas dentro de la morbimortalidad precoz, que incluyen las complicaciones que aparecen en los primeros treinta días, sino tan sólo aquellas circunstancias de las primeras 72 horas de evolución.

En los distintos estudios y registros de angioplastias carotídeas, la morbimortalidad precoz aceptable para obtener un beneficio clínico se sitúa debajo del 6%. En el Registro Español de Angioplastias se registra una tasa de morbimortalidad a 30 días que no supera el 3.4%¹⁹², y los centros donde se han recogido los pacientes incluidos se mantienen dentro de ese rango de seguridad en el conjunto de angioplastias carotídeas que se realizan en ellos.

El presente estudio tiene algunas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta.

Por una parte, la determinación exacta del sufrimiento isquémico cerebral presenta no pocas complicaciones. Aunque en la mayor parte de los casos se monitorizó el flujo en ambas arterias cerebrales medias mediante doppler transcraneal durante el procedimiento, en ocasiones por la mala ventana ósea y en otras porque los movimientos del paciente (bien involuntarios o bien dirigidos para lograr una mejor posición para el abordaje endovascular) originan desplazamiento de la sonda doppler, con lo que dicha monitorización no siempre estuvo disponible. El tiempo de inflado del balón de dilatación, con la consiguiente oclusión vascular, tampoco garantiza que el tejido cerebral tenga un menor flujo, en especial en aquellos pacientes con una buena situación circulatoria compensadora.

Asimismo, cada paciente precisa un número variable de dilataciones para lograr la morfología prevista para el stent, y no en todos los inflados la disminución de flujo es similar ni en intensidad ni en duración. Por otra parte, en los casos de bradicardia en el contexto de la dilatación, la disminución de flujo marca la ausencia de latido cardíaco y se produce de forma global, registrándose como recuperación la reaparición del ritmo sinusal.

En resumen, considerando el tiempo de disminución de flujo regional por doppler, el tiempo de inflado del balón, el número de inflados, y la duración y la intensidad de la bradicardia, cada paciente tiene tantas variables que resulta difícil generalizar los resultados para alguno de los parámetros.

En lo que respecta a los grupos control, la angiografía cerebral diagnóstica se emplea en un importante abanico de situaciones clínicas, con lo que este grupo resulta heterogéneo, pero el escoger un grupo de pacientes con patología ateromatosa hubiera supuesto el peligro de encontrar datos relacionados con isquemias recientes, con clínica o no, que habrían dificultado la interpretación de los hallazgos.

En cuanto al grupo de angioplastias coronarias, se eligió como grupo control debido a la frecuencia de su realización y a la facilidad para la obtención de los casos. Hubiera sido interesante quizá disponer de datos de angioplastias en otros territorios vasculares (arterias renales, ilíacas), pero de nuevo la heterogeneidad de los casos podría haber enturbiado la correcta interpretación de los datos más que contribuir a su comprensión.

En cuanto a la obtención de las muestras para la medición de los marcadores moleculares, somos conscientes de que el vaso ideal hubiese sido la vena yugular. Concentraciones más elevadas en las muestras obtenidas en esta localización con respecto a las de sangre periférica, hubiesen permitido señalar de forma inequívoca al cerebro como órgano productor de las

moléculas. Pero dado que la canalización de una vena yugular es un procedimiento invasivo no exento de complicaciones (neumotórax, rotura vascular), no se solicitó a los pacientes que asumieran el riesgo añadido de someterse a la canalización de dicha vía y sólo se realizaron extracciones desde vías periféricas canalizadas dentro del protocolo de la angioplastia carotídea.

VIII. CONCLUSIONES

1. En los pacientes sometidos a angioplastia carotídea se reproduce en gran parte el perfil de marcadores moleculares observado en la fase aguda del infarto cerebral, a pesar de no presentar una isquemia establecida.

2. En los pacientes sometidos a una angiografía cerebral diagnóstica no se aprecian los cambios descritos en la angioplastia carotídea, por lo que éstos no pueden explicarse por una manipulación endovascular que no suponga oclusión vascular transitoria.

3. En los pacientes sometidos a angioplastia coronaria tampoco se aprecian los cambios descritos en la angioplastia carotídea, por lo que éstos no guardan relación con la angioplastia e implantación de stent en vasos distintos de las carótidas.

4. La ATP carotídea puede considerarse un buen modelo in vivo de isquemia cerebral transitoria en humanos, de gran utilidad para mejorar nuestro conocimiento fisiopatológico de los cambios bioquímicos asociados a la isquemia cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Blanco González M. Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en el ictus isquémico: factor de necrosis tumoral y su papel en la tolerancia isquémica cerebral humana. Tesis Doctoral. Santiago de Compostela. 2003.

² WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(2):105-14.

³ Sudlow CML, Warlow CP, for the International Stroke Incidence Collaboration. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke* 1997; 28:491-9.

⁴ Perez Sampere A. Cerebrovascular morbidity in Spain: incidence and prevalence. *Rev Neurol* 1999. Nov 1-15;(9):879-81.

⁵ Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, Tresserras R, Elosua R. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002 en Cataluña. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(6):573-80.

⁶ Wolfe C, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, Rudd A. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. *Stroke* 2000;31;2074-2079.

⁷ Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Bejot Y, Osseby G V, Ben Salem D, Ricolfi F, Moreau T, Giroud M. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke* 2006;37;1674-1679.

⁸ Tsiskaridze A, Djibuti M, Van Melle G, Lomidze G, Apridonidze S, Gauarashvili I, Piechowski-Józwiak B, Shakarishvili R, Bogousslavsky J. Stroke Incidence and 30-Day Case-Fatality in a Suburb of Tbilisi: Results of the First Prospective Population-Based Study in Georgia. *Stroke* 2004;35;2523-2528.

⁹ Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, Gebel J, Mills D, Minneci L, and Shukla R. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study : Preliminary First-Ever and Total Incidence Rates of Stroke Among Blacks. *Stroke* 1998;29;415-421.

¹⁰ Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol.* 2006 Jun;13(6):581-98.

¹¹ EUROCISS Working Group. Coronary and cerebrovascular population-based registers in Europe: are morbidity indicators comparable? Results from the EUROCISS Project. *Eur J Public Health.* 2003 Sep;13(3 Suppl):55-60.

¹² Truelsen T, Bonita R, Jamrozik K. Surveillance of stroke: a global perspective. *International Journal of Neuroepidemiology* 2001; 30(Suppl.1):S11-S16.

¹³ <http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodgbdeathdalyestimates.xls>

-
- ¹⁴ www.ine.es
- ¹⁵ Morín-Martín M.; González-Santiago R.; Gil-Nuñez A.C.; Vivancos-Mora J.; Ictus en la Mujer. *Rev Neurol* 2003;37 (8): 701-705.
- ¹⁶ Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988 Sep;19(9):1083-92.
- ¹⁷ A. Arboix, J. Díaz, A. Pérez-Sempere y J. Álvarez-Sabin por el comité ad hoc del GEECV de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Prous Science. Barcelona. 2006.
- ¹⁸ Matsumoto, N; Whistnant, JP; Kurland L; Okazaki H: Natural history of stroke in Rochester, Minnesota 1955 through 1969. *Stroke*, 1973;4:20-29.
- ¹⁹ Adams HP Jr, Kapelle LJ, Biller J, et al. Ischemic stroke in young adults: experience in 329 patients enrolled in the Iowa registry of stroke in young adults. *Arch Neurol* 1995;52:491-495.
- ²⁰ Strong WB. Is Atherosclerosis a pediatric problem? An overview. Strong WB, Ed *Atherosclerosis: its pediatric aspects. Clinical Cardiology Monographs.* New York: Grunne and Stratton, 1978;1-14.
- ²¹ Sacco, R. L.; Wolf Fa, Kannel, W. B; Mc Namara, PM: Survival and recurrence following stroke in the Framingham study. *Stroke*, 1982; 13:290-5.
- ²² Sacco RL, Zamanillo C, Kargman D, Shi T. Determinants of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan stroke study. *Stroke* 1994;25:259.
- ²³ Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, Gebel J, Mills D, Minneci L, Shukla R. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study : The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study : Preliminary First-Ever and Total Incidence Rates of Stroke Among Blacks. *Stroke* 1998;29:415-421.
- ²⁴ Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of inherit stroke. *Stroke* 2004.35:212-27.
- ²⁵ Pocioli M, Civeira F. Bases genéticas de la arteriosclerosis. *Neurología* 2002;17(Supl5):3-8.
- ²⁶ Goldstein JL, Hobbs JJ, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WA, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease.* 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995;1981-2030.
- ²⁷ Wolf, PA; D'Agostinho, R. Belanger A. J. et al.: Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke*, 1991;22:312-8.
- ²⁸ Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension; analysis based on 11 major randomized trials. *Blood Press* 2001;20:190-192.
- ²⁹ Prospective Studies Collaboration, Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360 (2002), pp. 1903-1913.
- ³⁰ Gorelick Ph: Stroke prevention. *Arch. Neurology*, 1995;52:347-55.

-
- ³¹ Collins R, Peto R, Mc Mahon S. et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II. Short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trial in their epidemiological context. *Lancet*, 1990;335:827-38.
- ³² Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Prous Science. Madrid. 2006.
- ³³ Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke and death. A population- based study of 13.000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004;164:1422-1426.
- ³⁴ Leys D, Deplanque D, Mounier-Vehier C, Mackowiak-Cordolani MA, Lucas C, Bordet R. Stroke prevention. Management of modifiable risk factors. *J Neurol* 2002;249:507-517.
- ³⁵ Bogousslavsky J, Melle GV, Regli F: The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19:1083-88.
- ³⁶ Adams HP, del Zoppo GJ, Von Kummer R. Management of stroke: A practical guide for the prevention, evaluation and treatment of acute stroke. Professional Communications, Inc NY 2002.
- ³⁷ Bogousslavsky J, Cachin D, Regli F et al: Cardiac sources of embolism and cerebral infarction- clinical consequences and vascular concomitants: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1991;41:855-9.
- ³⁸ Hart R, Coull B, Hart D.: Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation. A retrospective study. *Stroke*, 1983;14:688-93.
- ³⁹ Sagristá J. La fibrilación auricular sin obstáculo mitral: ¿anticoagulación crónica? Argumentos a favor. *Rev. Esp. Cardiología*, 1994;47:269-75.
- ⁴⁰ Rothwell PM, Gutnikow S: The Asymptomatic Carotid Stenosis Study (ACAS): Differences in the time course of risk of ischaemic stroke distal to symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 1999;9 (supp 1): 66.
- ⁴¹ Gorelick PB, Scneck M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology*. 1997;16:107-115.
- ⁴² Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp GJ. Stroke, statins, and cholesterol: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke*. 1997;28:946-950.
- ⁴³ Amarenco P, Lavallée P, Touboul P-J. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol*. 2004;3:271-278.
- ⁴⁴ Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. *Stroke* 2002; 33:862-875.
- ⁴⁵ Farmer JA. Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2:208-217.
- ⁴⁶ Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodríguez-Yáñez M, García-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Dávalos A, Castillo J. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007 Aug 28;69(9):904-10.

-
- ⁴⁷ Shinton R, Beevers, G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br. Med. J.* 1989;298:789-94.
- ⁴⁸ Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1999;298:789-94.
- ⁴⁹ Whisnant JP, Homer D, Ingall. Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery Atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:707-14.
- ⁵⁰ Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* 1996; 144:1143-1150.
- ⁵¹ Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, Kuusisto J. The Metabolic Syndrome Predicts Incident Stroke. *Stroke*. 2008;39:1078-1083.
- ⁵² Takahashi K, Bokura H, Kobayashi S, Iijima K, Nagai A, Yamaguchi S. Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women. *Intern Med.* 2007;46:643–648.
- ⁵³ Arenillas JF, Ispuerto L, Millán M, Escudero D, Pérez de la Ossa N, Dorado L, Guerrero C, Serena J, Castillo J, Dávalos A. Metabolic syndrome and resistance to i.v. thrombolysis in middle cerebral artery ischemic stroke. *Neurology* 2008 Jul 15;71:190-5.
- ⁵⁴ Arenillas JF, Moro MA, Dávalos A. The metabolic syndrome and stroke: potential treatment approaches. *Stroke* 2007;38:2196-2203.
- ⁵⁵ Sánchez Franco F, Plaza L. Directrices médicas sobre el consumo de alcohol: evidencias científicas. *Clínica Cardiovascular* 1997;15:43-5.
- ⁵⁶ Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC: Restoration of endothelium dependent relation by dietary treatment of Atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987;80:1808.
- ⁵⁷ Stensland Bugge, Bonna, Joaskimsen , Njolstad. Sex differences in the relationship of risk factors to subclinical carotid Atherosclerosis measured 15 years later: The Tromso study. *Stroke* 2000;31:574-581.
- ⁵⁸ Mensink GB, Deketh M, Mul MD, Schuit AJ, Hoffmeister H. Physical activity and its association with cardiovascular risk ffactors and mortality. *Epidemiology* 1996;7:391-397.
- ⁵⁹ Cheryl K, Nordstrom MPH, Kathleen M, Dwyer C, Noel Bairey, Merz , Anne Shircore et all. Leisure time physical activity and early Atherosclerosis: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *American Journal of Medicine* 2003:115:19-25.
- ⁶⁰ Do Lee C, Folsom AR, Blair S. A Meta Analysis: Physical Activity and Stroke Risk. *Stroke* 2003;34:2475.
- ⁶¹ Sherman DL. Exercise and endothelial function. *Coron Artery Dis.* 2000;11:117-122.
- ⁶² Wolfgang K, Sund M, Döring A, Ernst E. Leisure time physical activity but not work related physical activity is associated with decreased plasma viscosity:results from a large population sample. *Circulation.* 1997;95:335-341.
- ⁶³ Lindsberg PJ, Grau AJ.: Inflammation and infectios as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2518-2532.

-
- ⁶⁴ Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group, Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-1746.
- ⁶⁵ J. Vivancos, F. Rubio, L. Soler y N. Vila, por el comité ad hoc del GEECV de la SEN. Guía de actuación clínica en la hemorragia subaracnoidea. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Prous Science. Barcelona. 2006.
- ⁶⁶ Stevens DL, Hewlett RH, Brownll B. Chronic familial vascular encephalopathy. *Lancet* 1977;2:1364-5.
- ⁶⁷ Joutel A, Corpechot C, Ducros A. Notch mutations in stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-710.
- ⁶⁸ Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Mohr JP. The natural history of CADASIL: pooled analysis of previous published cases. *Stroke* 1999;30:1230-3.
- ⁶⁹ Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481-88.
- ⁷⁰ Vivancos Mora J , Botia Paniagua E. Enfermedades mitocondriales y patología vascular cerebral. *Rev Neurol* 1995; 23. Supl. 1: s106-s112.
- ⁷¹ Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, et al. MELAS: clinical features, biochemistry and molecular genetics. *Ann neurol* 1992;31:391-98.
- ⁷² Terént A. Stroke morbidity. En: Wishnant JP, ed. *Stroke: Populations, Cohorts, and Clinical Trials*. Oxford: Butterworth-Heinemann;1993.p.37-58.
- ⁷³ Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994; 36:557-565.
- ⁷⁴ Castillo J, Dávalos A, Noya M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic amino acids. *Lancet* 1997; 349:79-83.
- ⁷⁵ Serena J, Leira R, Castillo J, Pumar JM, Castellanos M, Dávalos A. Neurological deterioration in acute lacunar infarctions. The role of excitatory and inhibitory neurotransmitters. *Stroke* 2001; 32:1154-1161.
- ⁷⁶ Bruno V, Battaglia G, Copani A, D'Onofrio M, Di Iorio P, De Blasi A, et al. Metabotropic glutamate receptor subtypes as targets for neuroprotective drugs. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001; 21: 1013-33.
- ⁷⁷ Ginsberg MD. Injury mechanisms in the ischaemic penumbra. Approaches to neuroprotection in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7 (supl 2):7-12.
- ⁷⁸ Rossi DJ, Oshima T, Atwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature*. 2000; 403: 316-21.
- ⁷⁹ Mallolas J, Hurtado O, Castellanos M, Blanco M, Sobrino T, Serena J, Vivancos J, Castillo J, Lizasoain I, Moro MA, Dávalos A. A polymorphism in the EAAT2 promoter is associated with higher glutamate concentrations and higher frequency of progressing stroke. *J Exp Med*. 2006. 203;711-717.

-
- ⁸⁰ Dawson VL, Dawson TM. Free radicals and neuronal cell death. *Cell Death and Differentiation* 1996; 3:71-78.
- ⁸¹ Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 1993; 329:2002-2012.
- ⁸² Samdani AF, Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia. *Stroke* 1997; 28:1283-1288.
- ⁸³ Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptor suggests a role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988; 336: 385-8.
- ⁸⁴ Castillo J, Rama R, Dávalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:852-857.
- ⁸⁵ Zhang J, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH. Nitric oxide activation of poly (ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science* 1994; 263:687-689.
- ⁸⁶ Castillo J, Dávalos A, Naveiro J, Noya M. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27:1060-1065.
- ⁸⁷ Schwartz-Bloom RD, Sah R. γ -Aminobutyric acidA neurotransmission and cerebral ischemia. *J Neurochem.* 2001; 77: 353-71.
- ⁸⁸ Maragakis NJ, Rothstein JD, Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006 Dec;2(12):679-89.
- ⁸⁹ O’Kane RL, Martínez-López I, DeJoseph MR, Viña JR, Hawkins RA. Na⁺-dependent Glutamate Transporters (EAAT1, EAAT2, and EAAT3) of the Blood-Brain Barrier. *J Biol Chem* 1999. 274:31891-5.
- ⁹⁰ Scheneider G-H, Baethmann A, Kempfski O. Mechanisms of glial swelling induced by glutamate. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70:S334-S343.
- ⁹¹ Lees GJ. The possible contribution of microglia and macrophages to delayed neuronal death after ischemia. *J Neurol Sci* 1993; 114:119-122.
- ⁹² Ijichi A, Sakuma S, Tofilon PJ. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression in normal rat astrocyte cultures. *Glia* 1995; 14:87-93.
- ⁹³ Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol.* 2006 Jan;147 Suppl1:S232-40.
- ⁹⁴ Rodríguez-Yáñez M and Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Current Opinion in Neurology* 2008, 21:353–357.
- ⁹⁵ Wells BA, Keats AS, Cooley DA. Increased tolerance to cerebral ischemia produced by general anesthesia during temporary occlusion. *Surgery* 1963 Jul;54:216-23.
- ⁹⁶ Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* (1986) 74, 1124–1136.
- ⁹⁷ Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, Hata R, Ueda H, Niinobe M, Handa N, Fukunaga R, Kimura K, Mikoshiba K, Kamada T. “Ischemic tolerance” phenomenon found in the brain. *Brain Res.* 1990. 528:21–24.

-
- ⁹⁸ Matsushima K, Hakim AM. Transient forebrain ischemia protects against subsequent focal cerebral ischemia without changing cerebral perfusion. *Stroke*. 1995. 26:1047–1052.
- ⁹⁹ Weih M, Kallenberg K, Bergk A, Dirnagl U, Harms L, Wernecke KD, Einhaupl KM. Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain. *Stroke*. 1999. 30:1851–1854.
- ¹⁰⁰ Moncayo J, De Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, Van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology*. 2000 Jun 13;54(11):2089-94.
- ¹⁰¹ Wang L, Traystman RJ, Murphy SJ. Inhalational anesthetics as preconditioning agents in ischemic brain. *Curr Opin Pharmacol*. 2008 Feb;8(1):104-10.
- ¹⁰² Blanco M, Lizasoain I, Sobrino T, Vivancos J, Castillo J. Ischemic preconditioning: a novel target for neuroprotective therapy. *Cerebrovasc Dis* 2006;21 (Suppl. 2):38-47.
- ¹⁰³ Strong JP, Malcolm GT, Newmann WP 3rd, Oalman MC. Early lesions of atherosclerosis in childhood and youth: natural history and risk factors. *J Am Coll Nutr*. 1992 Jun;11 Suppl:51S-54S.
- ¹⁰⁴ Olson RE. Atherogenesis in children: implications for the prevention of atherosclerosis, *Adv Pediatr*. 2000;47:55-78.
- ¹⁰⁵ Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994 May;89(5):2462-78. Review.
- ¹⁰⁶ Stary HC, Chanler A, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wisler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1995. 15: p. 1512-1531.
- ¹⁰⁷ Hademenos GJ, Massoud TF. Biophysical mechanisms of stroke. *Stroke* 1997 Oct;28(10):2067-77.
- ¹⁰⁸ Jiang Y, Kohara K, Hiwada K. Association between risk factors for atherosclerosis and mechanical forces in carotid artery. *Stroke* 2000;31:2319-24.
- ¹⁰⁹ Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M et al: Prevalence and determinants of carotid Atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992; 23: 1705-1711.
- ¹¹⁰ Ricci S, Flamini FO, Celani MG et al: Prevalence of internal carotid artery stenosis in subjects older than 49 years: a population study. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:16-19.
- ¹¹¹ Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaidis AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999 Apr;30(4):841-50.

-
- ¹¹² Rockman CB, Jacobowitz GR, Gagne PJ, Adelman MA, Lamparello PJ, Landis R, et al. Focused screening for occult carotid artery disease: patients with known heart disease are at high risk. *J. Vasc Surg* 2004; Jan; 39(1): 44-51.
- ¹¹³ Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P: Carotid artery diseases as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke* 1999;30:1002-1007.
- ¹¹⁴ Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A: Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: The Suita Study. *Stroke* 1997; 28: 518-525.
- ¹¹⁵ Salonen JT, Salonen R: Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-1249.
- ¹¹⁶ Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaidis AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rmley A, Lowe GD: Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: The British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30:841-850.
- ¹¹⁷ Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, Amarenco P, on behalf of the GENIC Investigators. Carotid Intima-Media Thickness, Plaques, and Framingham Risk Score as Independent Determinants of Stroke Risk. *Stroke*. 2005;36:1741-1745.
- ¹¹⁸ Manolio TA, Burke GI, O'Leary DH, Evans G, Beauchamp N, Knepper L, Ward B: Relationships of cerebral MRI findings to ultrasonographic carotid atherosclerosis in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:356-365.
- ¹¹⁹ Inoue K, Matsumoto M, Shono T, Toyokawa S, Moriki A. Increased intima media thickness and atherosclerotic plaques in the carotid artery as risk factors for silent brain infarcts. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007 Jan-Feb;16(1):14-20.
- ¹²⁰ Prati P, Tositto A, Vanuzzo D, Bader G, Casaroli M, Canciani L, Castellani S, Touboul PJ. Carotid Intima Media Thickness and Plaques Can Predict the Occurrence of Ischemic Cerebrovascular Events. *Stroke*. 2008 Sep;39(9):2470-6.
- ¹²¹ Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis*. 2005 Apr;179(2):325-31.
- ¹²² Li C, Engstrom G, Berglund G, Janzon L, Hedblad B. Incidence of Ischemic Stroke in Relation to Asymptomatic Carotid Artery Atherosclerosis in Subjects with Normal Blood Pressure. A Prospective Cohort Study. *Cerebrovasc Dis*. 2008 Jul 31;26(3):297-303.
- ¹²³ Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G: Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2000;151:478-487.
- ¹²⁴ Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP on behalf of the ECST Collaborators: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.

-
- ¹²⁵ Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273:1421-8.
- ¹²⁶ MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-502.
- ¹²⁷ Moore WS, Boren C, Malone JM et al: natural history of non stenotic asymptomatic ulcerative lesions of the carotid artery. *Arch Surg* 1978;113:1352-59.
- ¹²⁸ Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology*. 1999;53:251-9.
- ¹²⁹ Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2005;36:2373-8.
- ¹³⁰ Siebler M, Kleinschmidt a, Sitzer M et al: Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high grade internal carotid artery stenosis. *Neurology*. 1994 Apr;44(4):615-8.
- ¹³¹ Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke*. 1999;30:1440-3.
- ¹³² Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP: The interrelation between plaque surface morphology, degree of stenosis and the risk of ischaemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2000;31:615-621.
- ¹³³ Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *E Engl J Med* 1992; 326:242-250.
- ¹³⁴ Nighoghossian N, Drex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke* 2005 Dec;36(12):2764-72.
- ¹³⁵ Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-1672
- ¹³⁶ Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy

SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part II. *Circulation* 2003;108;1772-1778

¹³⁷ Kwee RM, van Oostenbrugge RJ, Hofstra L, Teule GJ, van Engelshoven JM, Mess WH, Kooi ME. Identifying vulnerable carotid plaques by noninvasive imaging. *Neurology*. 2008 Jun 10;70(24 Pt 2):2401-9.

¹³⁸ Cola C, Clementi E, Biondi-Zoccai G, Sangiorgi G. From carotid plaque biology to serologic markers of vulnerability to predict the risk of cerebrovascular events. *Acta Chir Belg*. 2007 Mar-Apr;107(2):129-42.

¹³⁹ PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.

¹⁴⁰ Kastelein JJ, de Groot E, Sankatsing R. Atherosclerosis measured by B-mode ultrasonography: effect on statin therapy on disease progression. *Am J Med*. 2004 Mar 22;116 Suppl 6A:31S-36S.

¹⁴¹ Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-559.

¹⁴² Liao JK. Secondary prevention of stroke and transient ischemic attack: is more platelet inhibition the answer? *Circulation* 2007;115:1615-1621.

¹⁴³ Silleesen H. What does "best medical therapy" really mean?. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008. Feb;35(2):139-44.

¹⁴⁴ Eastcott HHG, Pickering GW, Rob CG: Reconstruction of internal carotid artery in patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954;2:994-996.

¹⁴⁵ Rerkasem K, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD000126.

¹⁴⁶ Fields WS, Maslenikov V, Meyer JS, Hass WK, Remington RD, Macdonal M: Joint study of extracranial arterial occlusion: Progress report of prognosis following surgery or nonsurgical treatment for transient cerebral ischemic attacks and cervical carotid artery lesions. *JAMA* 1970; 211:1993-2003.

¹⁴⁷ North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Trial Collaborators. Beneficial Effect of carotid endarterectomy in Symptomatic Patients with high grade carotid stenosis. *NEJM* 1991;325:445-453.

-
- ¹⁴⁸ European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final result of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-81.
- ¹⁴⁹ Ederle J, Brown MM. The evidence for medicine versus surgery for carotid stenosis. *Eur J Radiol*. 2006 Oct;60(1):3-7.
- ¹⁵⁰ www.clinicaltrials.gov. Consulta el 1 de septiembre de 2008 con "carotid endarterectomy" como motor de búsqueda.
- ¹⁵¹ Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerosis obstruction: description of a new technique and a preliminary report of its applications. *Circulation* 1964;30:654-670.
- ¹⁵² Gruntzig A, Hopff H. Perkitane rekanalitation chronischer arterieller verschlüsse mit einen neuen dilatations Katheter: modification des Dotter Technik. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:2502-2505.
- ¹⁵³ Health and Public Policy Committee American College of Physicians. Percutaneous transluminal angioplasty. *Ann Intern Med* 1983; 99:864-869.
- ¹⁵⁴ Mathias K. A new catheter system for percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of carotid artery stenoses. *Fortschr Med*. 1977 Apr 21;95(15):1007-11.
- ¹⁵⁵ Mullan S, Duda EE, Patronas NJ. Some examples of balloon technology in neurosurgery. *J Neurosurg* 1980; 52: 321-329.
- ¹⁵⁶ Hasso AN, Bird CR, Winke DE, Thompson JR. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery:percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Roentgenol* 1981; 136:955-960.
- ¹⁵⁷ Tievsky AL, Druy EM, Mardiat JG. Transluminal angioplasty in postsurgical stenosis of the extracranial carotid artery. *Am J Neuroradiol* 1983; 4: 800- 802.
- ¹⁵⁸ Bachman DM, Dim RM. Transluminal dilatation for subclavian steal syndrome. *Am J Roentgenol* 1980;135: 995-996.
- ¹⁵⁹ Goodney P, Powell R. Carotid artery stenting: what have we learned from the clinical trials and registries and where do we go from here? *Ann Vasc Surg* 2008;22:148-158.
- ¹⁶⁰ Théron J, Courtheoux P, Henriët JP. Angioplasty of supraortic arteries. *J Neuroradiol* 1984; 11:187-200.
- ¹⁶¹ Albuquerque FC, Teitelbaum GP, Lavine SD, Larsen DW. Ballon protected carotid angioplasty. *Neurosurgery* 2000;46:918-921.
- ¹⁶² Strecker EP, Hagen B, Liermann D, Boos I, Kuhn FP, Reifart N, Theron J. Current status of the Strecker Stent. *Cardiol Clin* 1994;12:673-87.
- ¹⁶³ Diethrich EB, Gordon MH, Lopez Galarza LA, et al: Intraluminal Palmaz stent implantation for treatment of recurrent carotid artery occlusive disease: a plan for the future. *J Intervent Cardiol* 1995;8:213-218.
- ¹⁶⁴ Dietz A, Berkefeld J, Theron J, Schmitz Rixen T. Endovascular treatment of symptomatic carotid Stenosis using stent placement. Long term follow-up of patients with a balanced surgical risk benefit ratio. *Stroke* 2001;32:1855-1859.

-
- ¹⁶⁵ Lagerqvist B, James SK, Stenestrand S, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-1019.
- ¹⁶⁶ Gupta R, Al-Ali F, Thomas AJ, Horowitz MB, Barrow T, Vora NA, Uchino K, Hammer MD, Wechsler LR, Jovin TG. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation. *Stroke*. 2006 Oct;37(10):2562-6.
- ¹⁶⁷ Hofmann R, Kerschner K, Steinwender C, Kypta A, Bibl D. Abciximab bolus injection does not reduce cerebral ischemic complications of elective carotid artery stenting. A randomized Study. *Stroke* 2002;33: 725-727.
- ¹⁶⁸ www.clinicaltrials.gov. Consulta el 1 de septiembre de 2008 con "carotid stenosis" como motor de búsqueda.
- ¹⁶⁹ CAVATAS investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1729–37.
- ¹⁷⁰ Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators*. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-501.
- ¹⁷¹ SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006 Oct 7;368(9543):1239-47.
- ¹⁷² Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillot JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X; EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1660-71.
- ¹⁷³ Kern R, Ringleb PA, Hacke W, Mas JL, Hennerici MG. Stenting for carotid artery stenosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:212-20.
- ¹⁷⁴ Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD000515.
- ¹⁷⁵ Sztrika L, Voros E, Sas K, Szentgyorgyi R, Pocsik A, Barzò P, Szikra P, Makai A, Szolics A, Elek P, Rudas L, Vecsei L. Favorable early outcome of carotid artery stenting without protection devices. *Stroke*. 2004; 35: 2862–2866.
- ¹⁷⁶ Madrid A, Gil Peralta A, González Marcos JR, Otero A, Crespo P. Reestenosis y remodelado tras angioplastia transluminal percutánea carotídea. *Rev Neurol* 1998;27:649-52.
- ¹⁷⁷ Khan MA, Liu MW, Chio FL, Roubin GS, Iyer SS, Vitek JJ. Predictors of restenosis after successful carotid artery stenting. *Am J Cardiol* 2003;92(7):895-7.

-
- ¹⁷⁸ Martínez-Fernández E, Boza García F, González-Marcos JR, Gil-Peralta A, González García A, Mayol Deya A. Risk factors and neurological consequences of syncopes induced by internal carotid artery angioplasty. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1336-9.
- ¹⁷⁹ Lippoldt A, Reichel A, Moenning U. Progress in the identification of stroke-related genes: emerging new possibilities to develop concepts in stroke therapy. *CNS Drugs*. 2005;19(10):821-32.
- ¹⁸⁰ Romera C, Hurtado O, Botella SH, Lizasoain I, Cárdenas A, Fernández-Tomé P, Leza JC, Lorenzo P, Moro MA. In Vitro Ischemic Tolerance Involves Upregulation of Glutamate Transport Partly Mediated by the TACE/ADAM17–Tumor Necrosis Factor-Pathway. *J. Neurosci.*, February 11, 2004 • 24(6):1350–1357.
- ¹⁸¹ Armengou A, Hurtado O, Leira R, Obón M, Pascual C, Moro MA, Lizasoain I, Castillo J, Dávalos A. L-arginine levels in blood as a marker of nitric oxide-mediated brain damage in acute stroke: a clinical and experimental study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003 Aug;23(8):978-84.
- ¹⁸² Wang X, Yue TL, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ. Expression of interleukin-6, c-fos and zif268 mRNA in rat ischemic cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1995;15:166-171.
- ¹⁸³ Kim JS, Ion SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor- β and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996;27:1553-1557.
- ¹⁸⁴ Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelso C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke* 1995;26:1393-1398.
- ¹⁸⁵ Smith C, Emsley H, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, Del Zoppo GJ, Hallenbeck JM, Rothwell NJ, Hopkins SJ, Tyrrell PJ. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurology*.
- ¹⁸⁶ Robertson L, Grip L, Mattsson Hultén L, Hulthe J, Wiklund O. Release of protein as well as activity of MMP-9 from unstable atherosclerotic plaques during percutaneous coronary intervention. 2007; : 659–667
- ¹⁸⁷ Fujimura M, Gasche Y, Morita-Fujimura Y, Massengale J, Kawase M, Chan PH. Early appearance of activated matrix metalloproteinase-9 and blood-brain barrier disruption in mice after focal cerebral ischemia and reperfusion. *Brain Res*. 1999;842:92–100.
- ¹⁸⁸ Shu J, Ren N, Zhang M, Cong HL, Huang TG. Increased levels of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 are of cardiac origin in acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J*. 2007. Jun;41(3):149-54.
- ¹⁸⁹ Sairanen T, Carpen O, Karjalainen-Lindsberg ML, Paetau A, Turpeinen U, Kaste M, Lindsberg P. Evolution of cerebral tumor necrosis factor- α production during human ischemic stroke. *Stroke* 2001;32:1750-1758.

¹⁹⁰ Barone FC, Harbin B, White RF, Miller A, Webb CL, Gillete RN, Lysko PG, Feuerstein GZ. Tumor necrosis factor- α : a mediator of focal ischemic brain injury. *Stroke* 1997;28:1233-1244.

¹⁹¹ Nombela F, Reig G. Silent brain ischemia after carotid angioplasty and stenting. International Stroke Conference. Nueva Orleans. 2008.

¹⁹² Vivancos-Mora J, et al. Spanish Registry of Carotid Angioplasty and Stenting. Preliminary report. *Cerebrovasc Dis* 2003;16(suppl 4):56.