




Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2020



TESI DOCTORAL

Història natural dels pacients intervinguts d'endoarteriectomia carotídia en una població mediterrània amb baixa incidència de malaltia coronària

presentada per:

Carles Diaz Duran

per optar al grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona

Directors:

Dr. Albert Clarà Velasco

Dr. Manuel Miralles Hernández

Dr. Luis Grande Posa

Tutor:

Dr. Luis Grande Posa

Els Drs. LUIS GRANDE POSA, Catedràtic, ALBERT CLARÀ VELASCO, Professor Associat, ambdós adscrits al Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, i MANUEL MIRALLES HERNÁNDEZ, Professor Titular de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN:

Que la Tesi Doctoral titulada **“Història natural dels pacients intervinguts d’endoarteriectomia carotídia en una població mediterrània amb baixa incidència de malaltia coronària”**, presentada per CARLES DIAZ DURAN per accedir al títol de Doctor en Medicina, s’ha realitzat sota la nostra direcció i considerem que reuneix els requisits formals i científics adequats per a la seva preceptiva lectura i defensa públiques.

I per tal que consti, als efectes oportuns, signem la present certificació a Barcelona, el dia 17/6/2020 de 2020.



Dr. Albert Clarà Velasco
(director)



Dr. Manuel Miralles Hernández
(director)



Dr. Luis Grande Posa
(director i tutor)

**Història natural dels pacients intervinguts
d'endoarteriectomia carotídia en una
població mediterrània amb baixa
incidència de malaltia coronària**

Carles Diaz Duran. Tesi Doctoral. Barcelona, 2020.

AGRAÏMENTS

Al **Dr. Albert Clarà Velasco**, la seva ajuda, l'estímul, els consells i la disponibilitat han anat més lluny del que raonablement es pot esperar de la direcció d'una tesi. El meu primer i més sincer agraïment és per ell.

Al **Dr. Manuel Miralles Hernández**, les seves aportacions i suggeriments m'han guiat en l'intricat món de l'estenosi carotídia i han millorat enormement el resultat final de la tesi. El seu esforç mereix tota la meva admiració i reconeixement.

Al **Dr. Luis Grande Posa**, la seva proximitat i empenta han sigut essencials per a la culminació d'aquest treball. És un autèntic orgull haver pogut comptar amb un professional del seu nivell.

A tots els membres del **Servei de Cirurgia Vasculardel Hospital del Mar**, per contagiar-me diàriament la motivació i la passió per la nostra especialitat i professió.

Als **meus pares i al meu germà**, que m'han educat en la curiositat i en l'interès pel món que m'envolta. Els valors que m'heu transmès han estat indispensables per tirar endavant aquest projecte.

A l'amistat de valor incalculable d'en **Nali**, en **Mia**, l'**Ori**, l'**Aleix** i en **Joan**: “jo sóc perquè vosaltres sou”.

Finalment a la **Caterina**, que és la millor cura per les mil preocupacions que sempre tinc i que mai acaben de ser justificades. Aquesta tesi és mèrit dels dos.

ABREVIATURES

<	Menor que
=	Igual que
>	Major que
ACA	Assaig Clínic Aleatoritzat
ACC	Artèria Caròtida Comú
ACE	Artèria Caròtida Externa
ACI	Artèria Caròtida Interna
AIT	Accident Isquèmic Transitori
aRMN	Angiografia per Ressonància Magnètica Nuclear
ASA	American Society of Anesthesiologists
aTAC	Angiografia per Tomografia Axial Computeritzada
CAS	<i>Stenting</i> d'Artèria Caròtida
EA	Endoarteriectomia
EC	Estenosi Carotídia
ECC	Estenosi Carotídia Contralateral
eNOS	Enzim Òxid Nítric Sintasa
ESVS	<i>European Society for Vascular Surgery.</i>
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IAM	Infart Agut de Miocardi
IC	Interval de Confiança
IECA	Inhibidor Enzim Convertidor d'Angiotensina
IRC	Insuficiència renal crònica
LDL	Lipoproteïnes de baixa densitat
MPOC	Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica
ON	Òxid Nítric

PTFE	Politetrafluoroetilè
RAR	Reducció Absoluta del Risc
RRR	Reducció Relativa del Risc
TMO	Tractament Mèdic Òptim
VCAM-1	Molècula d'Adhesió Cel·lular Vascular - 1
VDF	Velocitat Diastòlica Final
VSM	Velocitat Sistòlica Màxima

Í N D E X

1. INTRODUCCIÓ	17
1.1. Etiopatogènia de l'estenosi carotídia.....	21
1.2. Simptomatologia	26
1.3. Tractament de l'estenosi carotídia	29
1.3.1. Mèdic.....	29
1.3.2. Quirúrgic obert: l'endoarteriectomia (EA) carotídia	37
1.3.3. Endovascular	38
1.4. Indicació Terapèutica	39
1.4.1. EA carotídia en pacients simptomàtics	40
1.4.2. EA carotídia en pacients asimptomàtics	44
1.4.3. EA carotídia <i>vs</i> tractament endovascular	46
1.5. Indicacions segons les guies de pràctica clínica	50
2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI.....	52
3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS.....	56
4. MATERIAL I MÈTODES	60
4.1. Disseny	62
4.2. Subjectes d'estudi i àmbit.....	62
4.3. Indicacions	62
4.4. Exclusions	62
4.5. Intervenció quirúrgica	63
4.6. Variables d'interès	63
4.7. Esdeveniments d'interès	65
4.8. Anàlisi estadístic	65
5. RESULTATS	68

Ruiz-Carmona C, Diaz-Duran C, Sevilla N, Cuadrado E, Clará A. *Long-term Survival after Carotid Endarterectomy in a Population with a Low Coronary Heart Disease Fatality: Implications for Decision Making*. Ann Vasc Surg. 2016;36:153-158

Diaz-Duran C, Clará A, Roig L, Ruiz-Carmona C, Mellado M, Elosua R. *Disease progression in the contralateral carotid artery is still common after endarterectomy*. Ann Vasc Surg. 2018;50:225-230

6. DISCUSSIÓ GENERAL	88
7. CONCLUSIONS	98
8. FUTURS PROJECTES	102
9. BIBLIOGRAFIA.....	106

1. INTRODUCCIÓ

L'ictus i les complicacions que se'n deriven són responsables d'aproximadament el 10% de la mortalitat mundial, el que el converteix en la segona causa de mort al món i també a Europa. Al continent, sobre una població de 715 milions de persones, n'hi ha 1.4 milions que pateixen un ictus cada any, causant una mortalitat anual de 1.1 milions. Dels supervivents, la meitat queden en situació de dependència, essent la tercera causa de discapacitat ajustada per anys de vida perduts i generant una despesa sanitària al voltant de 38 bilions d'euros anuals (1,2).

A Espanya l'any 2005 es varen registrar 34.750 defuncions per causa directa d'un ictus, amb una incidència de 159 casos per 100.000 habitants (3). La milloria en el tractament de la fase aguda de l'ictus ha provocat una disminució de la seva mortalitat, fet que també ha implicat un augment significatiu de pacients amb discapacitat secundària, elevant-ne la despesa sanitària especialment en el primer any després de l'ictus (a Espanya 27.711 euros/pacient/any) (4). Segons les últimes dades de l'Observatori del Sistema de Salut de Catalunya, la malaltia cerebrovascular és la primera causa de defunció en dones (5).

Entre les ja conegudes etiologies de l'ictus, s'ha estimat que aproximadament el 80% d'aquests són de causa isquèmica. D'aquests darrers, i segons els estudis més recents, s'assumeix que un 25% són secundaris al tromboembolisme des de l'artèria caròtida interna (ACI) o l'artèria cerebral mitja (6).

Les dimensions de la malaltia vascular cerebral i les seves importants conseqüències han condicionat el desenvolupament d'estratègies de prevenció,

actualment centrades en el control de factors de risc cardiovasculars, el tractament mèdic i les tècniques de revascularització arterial, entre elles, l'endoarteriectomia (EA) carotídia.

En relació a aquesta tècnica quirúrgica, durant la dècada dels noranta els estudis NASCET i ACAS a Amèrica i ECST a Europa, on també es va publicar posteriorment l'ACST, van demostrar el benefici d'aquesta tècnica quirúrgica enfront el tractament mèdic en pacients simptomàtics i asimptomàtics afectes d'estenosi carotídia d'alt grau (7–10).

Des de la publicació d'aquests estudis, les guies de pràctica clínica han mantingut la indicació d'aquest tipus de cirurgia en pacients amb estenosi carotídia severa, si bé en el cas dels pacients asimptomàtics, on el benefici clínic és menor, les condicions són més estrictes, exigint-se una morbiditat i mortalitat perioperatòria de menys del 3% i una esperança de vida del pacient de més de 5 anys (11,12).

Degut a l'impacte clínic, i també econòmic, que poden comportar aquests pacients, especialment els asimptomàtics, des de fa anys existeix una elevada producció científica encaminada a determinar quins pacients, en base a la seva supervivència o al risc de progressió de la malaltia, es poden beneficiar més d'aquesta intervenció profilàctica. No obstant, la gran majoria d'aquests estudis s'han realitzat als Estats Units o al Nord d'Europa, un entorn on les principals causes de mort i les característiques basals de la població són substancialment diferents a les de la societat mediterrània. Com és conegut, aquesta població es caracteritza per una baixa incidència de mortalitat cardiovascular, precisament la principal causa de mort d'aquest grup de pacients (13).

A més, les pautes de tractament mèdic actuals s'han modificat respecte a l'època a la que pertany la major part de la bibliografia que busca definir les taxes de progressió de l'estenosi carotídia. En l'actualitat, la intensificació i millora del control de factors de risc i de les pautes del tractament mèdic, especialment amb la generalització de l'ús de les estatines, podrien haver comportat una disminució en les taxes de progressió d'aquesta patologia (14)(15).

Aquesta tesi doctoral és el fruit d'un projecte de recerca sobre la història natural del pacient sotmès a una EA carotídia. D'una banda, l'estudi de la supervivència a llarg termini del pacient intervingut en una població mediterrània caracteritzada per la baixa incidència de malaltia cardiovascular pot ajudar a determinar quins pacients tenen una esperança de vida major i influir en la presa de decisions terapèutiques, especialment en el pacient asimptomàtic. D'altra banda, l'anàlisi de la taxa de progressió de l'estenosi carotídia contralateral (ECC) a una caròtida ja intervinguda proporcionarà una descripció més precisa d'aquestes lesions en el moment actual i podria determinar-ne nous esquemes de seguiment. Qualsevol estratègia terapèutica encaminada a millorar la història natural dels nostres pacients passa per un coneixement acurat d'aquesta, tant en el temps com en el lloc on hem de decidir.

1.1. Etiopatogènia

L'estenosi carotídia s'engloba dins de l'afectació sistèmica de la malaltia cardiovascular causada per l'ateromatosis. Aquesta comença en etapes inicials de la vida i va progressant en l'etapa adulta fins a expressar-se, en edats més avançades, a gairebé totes les artèries de l'organisme en major o menor mesura. Aquest és un procés crònic i inflamatori, que acaba comportant una pèrdua d'elasticitat, engruiximent i calcificació de la paret arterial que en redueix el flux de sang i limita la perfusió de l'òrgan irrigat (16).

L'aparició d'una placa d'ateroma a l'artèria caròtida és l'origen del desenvolupament d'una estenosi en aquest nivell. El mecanisme de formació d'aquesta no difereix del de la formació d'altres lesions ateromatoses a la resta de l'arbre arterial. Histològicament es caracteritza per un cúmul de lípids i teixit fibrós que desencadena una resposta inflamatòria a la zona corresponent al subendoteli arterial, la qual pot acabar progressant fins a provocar l'oclusió del vas sanguini.

L'endoteli, format pel grup de cèl·lules en íntim contacte amb el flux de sang, respon a diversos estímuls químics i mecànics provinents d'aquest, fet que li dona un important paper en la homeòstasi vascular. A més a més, s'encarrega de modular processos biològics a la paret del vas, incloses la regulació del to vascular i la pressió sanguínia mitjançant la producció d'òxid de nitrogen (ON), endotelina, angiotensina II, la supressió de l'activació inapropiada de l'escala de la coagulació mitjançant la secreció de factors antitrombòtics i, finalment, la regulació de la proliferació cel·lular i l'angiogènesi (17).

Es considera que la disfunció de l'endoteli és el punt inicialment crític del desenvolupament de l'ateromatosi (18). La lesió d'aquesta capa de cèl·lules és secundària a l'estrès mecànic existent a causa de les forces de fregament del flux sanguini, a l'exposició a factors de risc o agents infecciosos i comporta certs canvis en la seva permeabilitat. Això permet que molècules de colesterol LDL la travessin i se'n creï un cúmul a l'espai subendotelial, on presenten processos de modificació al interaccionar amb la matriu extracel·lular. Com a resultat d'aquesta interacció s'originen molècules LDL oxidades les quals indueixen l'expressió de MCP-1 i molècules d'adhesió com la VCAM-1 i la P-selectina a les cèl·lules endotelials, el que facilita la unió de monòcits circulants a

l'endoteli. Les LDL oxidades també són responsables d'alterar la producció d'òxid nítric, deteriorant la seva funció protectora sobre la paret vascular i provocant l'apoptosi de les cèl·lules de l'endoteli. Els monòcits circulants atrets per la sobreexpressió endotelial de proteïnes d'adhesió (ICAM-1, VCAM-1, etc.) acaben penetrant a la paret endotelial i són activats a macròfags, els quals captaran les molècules de LDL i es convertiran en cèl·lules espumoses. Aquestes cèl·lules alliberen citocines inflamatòries, factors de creixement i angiogènics que promouen la migració de cèl·lules musculars llises provinents de la capa mitja de la paret arterial que faran augmentar la matriu de teixit connectiu on s'incorporarà el colesterol esterificat formant-se una placa fibrosa (19).

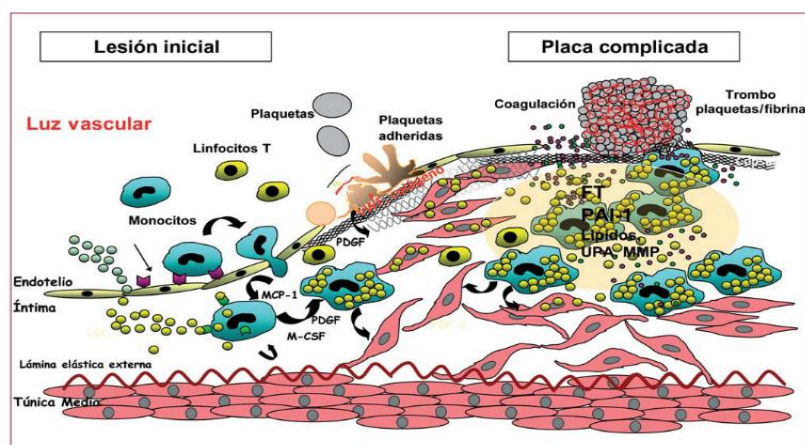


Figura 1. Representació esquemàtica de l'evolució de la placa ateromatosa des d'etapes inicials de disfunció endotelial a etapes avançades amb la presència de plaques complicades.

Extret de L. Badimón, G. Vilahur, T.Padró. *Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis*. *Rev. Esp. Cardiol.* 2009; **62** (10):1161–1178.

FT: factor tissular; **M-CSF:** factor estimulador de colònies de macròfags; **MCP-1:** proteïna quimiotàctica de monòcits; **MMP:** metaloproteïnases; **PAI-1:** inhibidor del plasminògen tipus-1 activat; **PDGF:** factor de creixement plaquetari; **UPA:** activador del plasminògen tipus uroquinasa

La complicació d'una d'aquestes plaques de fibroateroma pot manifestar-se clínicament a l'erosionar-se la seva capa d'endoteli i al trencar-se la capa fibrosa que les cobreix, produint-se així hemorràgies intraplaca que deixen exposat el nucli lipídic,

altament trombogènica. Molècules de la matriu extracel·lular com la fibronectina i el col·lagen queden exposades al torrent circulatori i, especialment a velocitats de flux altes, s'uneixen amb el Factor de Von Willebrand. Aquesta unió inicial provoca canvis en la conformació d'aquest complex que afavoreixen la seva unió a les plaquetes circulants (a través de la glucoproteïna IIb/IIIa), provocant l'adhesió plaquetària i posterior activació de la cascada de la coagulació.

Aquest procés pot evolucionar ja sigui cap a la cicatrització d'aquesta lesió amb la consegüent ocupació de la llum del vas (progressió a estenosi), generar una trombosi completa del vas o un esdeveniment microembòlic distal a la zona localment complicada (20).

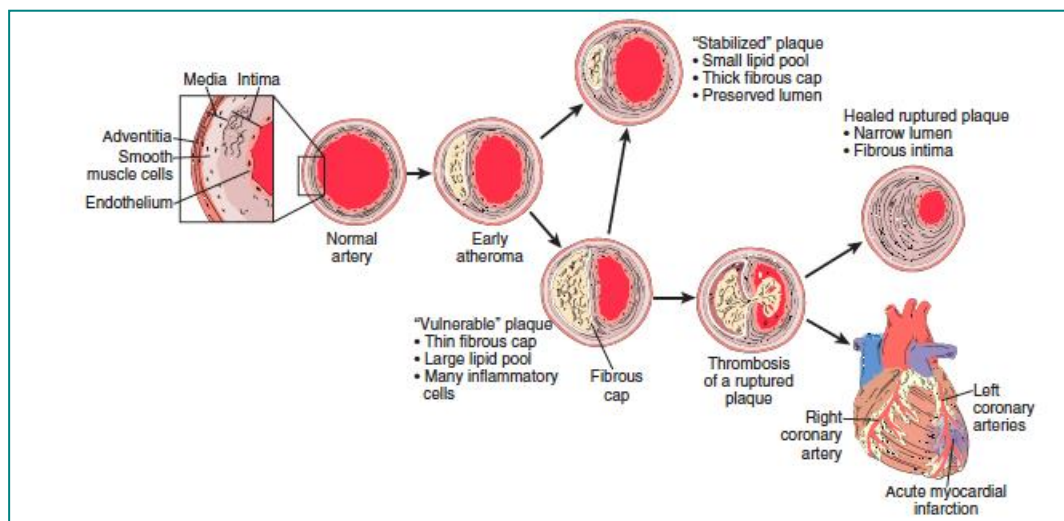


Figura 2. Cicle d'una placa ateroscleròtica.

Extret de Fowkes FG., Rudan D., Rudan I., et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382:1329-1340.

La bifurcació carotídia, per altra banda, presenta unes particularitats hemodinàmiques que la fan especialment susceptible al desenvolupament d'una placa d'ateroma. La separació del flux sanguini a l'artèria carotídia comú (ACC) cap a la carotídia

interna (ACI) i caròtida externa (ACE) es veu afectada per una dilatació anatòmica a l'inici de l'ACI (bulb carotidi) creant una desacceleració del flux sanguini i un patró de flux helicoidal cap a l'ACI. És aquesta particularitat anatòmica que converteix el flux laminar de l'ACC en flux turbulent a la zona just posterior a la bifurcació (21). El flux laminar promou l'alliberament des de l'endoteli de factors que inhibeixen la coagulació, la diapedesi de leucòcits i de cèl·lules musculars llises. Aquesta funció afavoreix la supervivència de les cèl·lules endotelials, que adquireixen les característiques d'ateroprotecció. D'altra banda, el flux turbulent està implicat en la disfunció de l'endoteli creant un estat inflamatori amb recanvi cel·lular constant i alt estrès oxidatiu (22).

A més a més, aquest canvi del patró de flux associa canvis en l'esforç de cisallament o *wall shear stress* aplicat a la paret del vas. Diversos estudis destaquen que un baix esforç de cisallament o canvis en aquest afavoreixen l'aterogènesi (22,23). Per contra, les zones de flux laminar que presenten la màxima velocitat al centre del vas, l'esforç aplicat a la paret és alt, fet que protegeix de l'aterogènesi. Aquest fenomen s'explica perquè, en aquest darrer cas, un flux laminar i un alt esforç de cisallament fan augmentar l'expressió a la superfície de l'endoteli del gen eNOS i en conseqüència la producció d'ON, el que converteix les cèl·lules de l'endoteli en més resistents al trombe, en redueix l'agregació plaquetària i limita la producció de cèl·lules de múscul llis. Així mateix, l'ON redueix l'expressió del gen VCAM-1, reduint així també l'estrès oxidatiu. D'altra banda, a la zona del bulb carotidi, les partícules estan més temps en contacte amb l'endoteli i l'esforç de cisallament és baix, fet que porta a un estat de proliferació cel·lular que afavoreix el desenvolupament de plaques d'ateroma (24).

1.2. Simptomatologia

A diferència dels síndromes coronaris aguts, que són causats per la formació de trombe oclusiu sobre zones amb una estenosi moderada prèvia que es trenca o s'erosiona (20), a nivell carotídi el mecanisme pel qual una placa d'ateroma és responsable d'una part dels ictus isquèmics és menys conegut. Una lesió en aquesta zona pot produir un accident isquèmic transitori (AIT) o un ictus establert per hipoperfusió associada a un efecte hemodinàmic, per trombosi completa de l'ACI o per microembolització distal des de la placa. Estudis longitudinals han demostrat que el risc d'ictus en pacients amb estenosi carotídia augmenta a mesura que ho fa el grau d'estenosi (25,26). No obstant això, la hipoperfusió distal a la placa, a diferència d'altres territoris vasculars, no sembla ser la causa de la simptomatologia cerebral en la major part dels casos. Tanmateix, arran dels treballs publicats a l'any 1961 per Hollenhorst on es van descriure lesions a l'artèria central de la retina secundàries a èmbols de colesterol (27,28), es considera que l'ateroembolisme o tromboembolisme cerebral degut a la complicació d'una placa d'ateroma sí que pot ser la causa principal de la simptomatologia cerebrovascular.

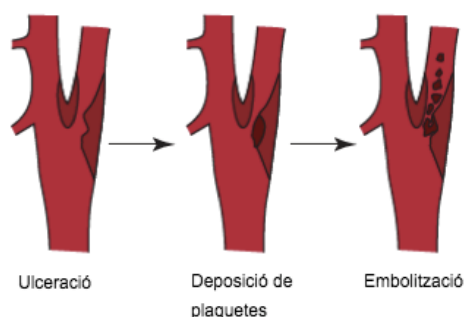


Figura 3. Esquematització del mecanisme de lesió cerebral per embolisme d'una placa ateromatosa.

Adaptat de Anton N Sidawy and Bruce A Perler. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. 8ena Edició.

De vegades, la repercussió simptomàtica de l'estenosi carotídia s'associa a un infart amb mort cel·lular a l'òrgan diana, en aquest cas el cervell o l'ull. Un dels registres

històrics més rellevants de pacients amb ictus, l'Stroke Data Bank, va estructurar i publicar els criteris etiològics de l'infart cerebral (29) (TOAST) esdevenint actualment una de les classificacions més utilitzades en la literatura i en la pràctica clínica. Així, existeixen cinc tipus principals d'ictus segons la seva etiologia: l'infart aterotrombòtic per malaltia de gran vas, l'infart cardioembòlic, l'infart lacunar per malaltia de petit vas, infarts de causa inhabitual com les disseccions o vasculitis i l'infart de causa indeterminada o desconeguda. L'infart aterotrombòtic es relaciona amb una estenosi de $\geq 50\%$ de l'ACI o amb una placa ulcerada de $> 2\text{mm}$ de profunditat en l'artèria intracranial o extracranial del costat ipsilateral (30). Pel que fa al diagnòstic, la lesió s'ha d'objectivar mitjançant una prova d'imatge com una angiografia per ressonància magnètica nuclear (aRMN), angiografia per tomografia axial computeritzada (aTAC) o una ecografia. Un altre criteri diagnòstic essencial és l'exclusió de l'existència de cardiopatia embolígena.

Existeix una segona classificació de l'ictus, similar a l'anterior, però en aquest cas derivada de l'estudi prospectiu més rellevant realitzat a Europa, el Lausanne Stroke Registry. En aquest cas, en els pacients sense cardiopatia embolígena i amb dos o més factors de risc cardiovascular (edat > 50 anys, dislipèmia, diabetis *mellitus*, hipertensió arterial, tabaquisme) s'assumeix l'etiologia aterotombòtica com a molt probable causa de l'infart (31). Malgrat això, la majoria d'estudis apunten que en un 25-39% dels casos l'etiologia de l'ictus no es pot acabar definint. Segons els criteris del Lausanne Stroke Registry, l'infart aterotrombòtic representa el 25-45% de tots els ictus en majors de 50 anys (32). Mentre que la majoria són deguts a ateromatosis extracranial, la intracranial representa només el 5-10% dels casos d'ictus aterotrombòtics.

Les manifestacions clíniques depenen del territori vascular afectat, constituent els

denominats síndromes neurovasculars, que permeten realitzar un diagnòstic topogràfic aproximat de la lesió. Les característiques clíniques que orienten a una etiologia aterotrombòtica són l'antecedent d'AITs previs en el mateix territori vascular, la presència de malaltia coronària o malaltia arterial perifèrica, un debut del dèficit neurològic durant la son o al despertar-se i el desenvolupament d'un infart cerebral en poques hores.

El grau d'estenosi carotídia està relacionat de forma estreta amb el risc d'ictus en els pacients simptomàtics (33,34) i afecta típicament el territori de l'artèria cerebral anterior i l'artèria cerebral mitja. Aquesta afectació provoca símptomes oculars com la ceguesa monocular transitòria o la pèrdua del camp visual (monocular), afectacions de la parla, com disàrtria o afàsia, afectacions motores en forma d'hemiparèsia o monoparèsia, o afectacions sensibles a l'hemicos contralateral.

D'altra banda, com ja s'ha comentat, un petit percentatge dels pacients amb estenosi carotídia poden desenvolupar quadres d'isquèmia cerebral associats a hipoperfusió, responsables dels ictus de causa hemodinàmica. La lesió en aquest cas tendeix a localitzar-se als denominats territoris frontera, és a dir, entre les zones d'irrigació de dues artèries intracerebrals principals (35,36). Normalment, el quadre s'acompanya de la pèrdua del coneixement amb símptomes similars al síncope. Els símptomes neurològics són diversos, i també poden presentar alteracions neurològiques focals, com la disminució de l'agudesesa visual, debilitat dels dos membres superiors, alteracions cognitives, etc. Normalment, els pacients simptomàtics solen presentar estenosi carotídia severa bilateral en situació d'hipoperfusió, arítmies o parada cardiorespiratòria.

Pel que fa a la temporalitat de la simptomatologia, es classifica l'accident vascular cerebral en AIT o infart cerebral. L'AIT es defineix com l'aparició sobtada de signes o símptomes neurològics, normalment de duració menor a una hora, i que es resolen completament en menys de 24 hores (o 72 hores en cas del territori vertebro-basilar). A la prova d'imatge no s'observen lesions secundàries a infart o mort cel·lular per isquèmia, però constitueix un signe d'alarma i pot ser predictor d'un infart cerebral posterior. Els AIT provocats per una estenosi carotídia solen caracteritzar-se per un dèficit neurològic hemisfèric o de retina (*amaurosis fugax*), amb una duració aproximada de minuts. Pel que fa als ictus establerts, es defineixen per un dèficit neurològic que persisteix més enllà de les 24 hores, de vegades precedits d'episodis d'AIT en les setmanes prèvies. En aquest cas, la prova d'imatge cerebral pot identificar la presència d'un infart agut ja que comporten una lesió permanent del parènquima. En ocasions, el dèficit neurològic inicial pot empitjorar progressivament al llarg d'hores o fins i tot dies, el que s'anomena ictus en evolució.

1.3. Tractament de l'estenosi carotídia

1.3.1. Mèdic

Pel tractament de l'estenosi carotídia en qualsevol de les seves modalitats és imperatiu, en primer lloc, el control de factors de risc cardiovascular. En aquest sentit, l'abandonament del tabaquisme és essencial. El tabac s'ha relacionat amb un augment de dues a tres vegades de la prevalença d'estenosi carotídia tant moderada com severa, la progressió de la placa i, fins i tot, amb un augment del risc d'ictus (37). Més enllà, en un estudi poblacional a Suècia es va determinar que el 5% dels pacients fumadors de més de 65 anys presentaven EC >50% al cribratge ecogràfic, i que el tabac era un factor de risc per a la progressió de la placa ateromatosa (38). Pel que fa al risc d'ictus, una metanàlisi de 32 estudis va demostrar que el tabac s'associa al doble de risc de patir un ictus (39).

En segon lloc, l'activitat física diària ha demostrat una reducció del risc d'ictus, probablement per la reducció de pes que comporta, un millor control de la pressió arterial i d'altres factors de risc (40). De fet, l'obesitat comporta un risc 1.6 vegades superior de patir un ictus (41). La diabetis s'ha relacionat també amb un augment del risc de patir un ictus isquèmic, sobretot en la població jove. Tot i així, el risc d'ictus sembla estar més relacionat amb la duració de la diabetis que amb l'estrict control de la glicèmia. Així ho van constatar els estudis ACCORD (42) i ADVANCE (43). En el primer, un estricte control de glicèmia amb valors d'hemoglobina glicosilada (HbA1c) $< 6\%$ *vs* $< 7\%$ no va demostrar una disminució del risc d'ictus ni de mortalitat cardiovascular general, sinó al contrari, va registrar un lleu augment de mortalitat en els primers (HR 1.22, IC 95%: 1.01-1.46). El segon estudi no va observar diferències en les taxes de mortalitat, ictus o esdeveniments cardiovasculars entre grups amb un control de glicèmia amb HbA1c $< 6.5\%$ o $< 7\%$. La guia de pràctica clínica de la Societat Europea de Cirurgia Vasculat (ESVS) considera adequat que aquells pacients amb estenosi carotídia i diabetis sobreafegida mantinguin uns nivells d'HbA1c $< 7\%$, no tant per una relació directa amb el risc d'ictus sinó per la prevenció de complicacions macrovasculars o associades a la microangiopatia (12).

La hipercolesterolèmia també ha estat relacionada amb un augment del risc d'ictus, especialment els nivells alts de colesterol unit a lipoproteïnes de baixa densitat (LDL). A més a més, el tractament hipolipemiant, utilitzat tant en prevenció primària com secundària, ha demostrat un clar benefici en la disminució del risc d'ictus (44,45) i en la reducció de la morbiditat i mortalitat cardiovascular general (46-48). En aquest sentit, en una metanàlisi analitzant aquesta relació es va concloure que per cada mmol/L

de reducció del colesterol LDL, existia una disminució en el risc relatiu d'ictus del 21.1% (IC 95%:6.3-33.5; p=0.009) (49).

Les estatines són el fàrmac més utilitzat dins del grup dels hipolipemians. Actuen en la síntesi de colesterol (inhibint l'acció de la HMGCoA reductasa), aconseguint reduir els nivells de colesterol LDL i colesterol total. A més a més, s'ha estudiat àmpliament el benefici afegit d'aquest fàrmac a l'actuar també, a través dels seus efectes pleiotròpics, com agent antiinflamatori sobre les plaques d'ateroma, reduint l'estrès oxidatiu en les zones afectades i augmentant la proporció de col·lagen, fet que actua com a estabilitzador de la placa (17,50). Més enllà, en diversos estudis s'ha postulat que el tractament prolongat amb estatines aconsegueix la regressió de lesions ateromatoses establertes.

Taula 1: Reducció del risc d'ictus en els principals assaigs amb estatines per la seva prevenció.

Estudi	Any	Tipus de prevenció	Estatina / Control	RRR (%)
4S (51)	1994	Primària*	Simvastatina / Placebo	30
CARE (52)	1996	Primària*	Pravastatina / Placebo	31
LIPID (53)	1998	Primària*	Pravastatina / Placebo	19
TNT (54)	2005	Primària*	Atorvastatina 80 mg/ 10mg	25
ASCOT-LLA (55)	2003	Primària	Atorvastatina / Placebo	27
CARDS (56)	2004	Primària	Atorvastatina / Placebo	48
SPARCL (46)	2006	Secundària	Atorvastatina / Placebo	16

* prevenció primària en pacients amb malaltia coronària

Adaptat de Castilla-Guerra L, Jiménez-Hernández M.D, Fernández Moreno M.C. Statins and stroke:

Beyond the reduction in cholesterol. Clin Invest Arterioscl. 2008. 20(6):239-246 (44).

L'estudi SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (46) és considerat el primer assaig clínic dissenyat específicament per avaluar el

benefici d'aquest tractament en la prevenció secundària de l'ictus. Es va analitzar l'eficàcia del tractament amb atorvastatina 80mg en la reducció del risc d'ictus i la morbimortalitat cardiovascular en pacients amb ictus o AIT previs i sense malaltia cardíaca i nivells moderats de colesterol LDL (100-190). Dels 4731 pacients inclosos, 1007 tenien evidència ecogràfica d'estenosi carotídia > 50% a l'inici. Els pacients amb estenosi carotídia aleatoritzats a tractament amb atorvastatina 80mg van presentar una reducció relativa del risc d'ictus del 33% a més d'una reducció del 42% en esdeveniments cardiovascular adversos en general. La reducció més significativa del risc va ser en aquells pacients amb reducció més significant dels nivells de colesterol LDL. L'any 2013 es va publicar una revisió Cochrane al respecte, realitzant-se una revisió sistemàtica i metanàlisi de 18 RCT (56934 pacients), observant que els pacients aleatoritzats a tractament amb estatines presentaven una reducció significativa de la mortalitat general, ictus i menys necessitat de tècniques de revascularització (57). Les estatines també s'han relacionat amb un alentiment de la progressió de l'estenosi carotídia i, fins i tot, amb la seva regressió sobretot en estadis inicials de la malaltia. Malgrat no hi hagi suficient bibliografia per determinar la dosi exacte de tractament en pacients amb estenosi carotídia, els estudis realitzats en pacients amb malaltia cardiovascular en general suggereixen el tractament amb estatines per aconseguir nivells de LDL < 70mg/dl o una reducció del 50% del nivell d'aquesta lipoproteïna en sang amb 40-80mg d'atorvastatina o 20-40 de rosuvastatina. Aquesta darrera, a l'estudi JUPITER, va demostrar una reducció de la taxa d'infarts de miocardi, ictus, revascularització, hospitalització per angina inestable o mort cardiovascular en un grup de pacients sense hiperlipèmia però amb elevació de la proteïna C reactiva (58).

Pel que fa al control de la pressió arterial, es recomana mantenir-la a llarg termini per sota de 140/90mmHg. La hipertensió arterial s'ha relacionat amb un augment del risc

d'estenosi carotídia malgrat no existeixin assaigs clínics aleatoritzats (ACA) que la relacionin amb un augment directe del risc d'ictus. Tot i això, existeixen diversos estudis en pacients amb estenosi carotídia i tractament farmacològic per la hipertensió arterial que assenyalen un benefici d'aquest tractament en paràmetres com l'estabilitat de la placa, l'alentiment de la progressió o fins i tot la regressió d'aquesta. Dels tractaments actuals, els bloquejadors dels canals de calci i els inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) han demostrat tenir els millor resultats. Concretament, a l'estudi HOPE (59), el tractament amb ramipril va reduir significativament els episodis cardiovasculars en un 25% en pacients amb malaltia arterial perifèrica simptomàtica sense fracció d'ejecció disminuïda o insuficiència cardíaca. En la mateixa línia, l'estudi ONTARGET (60) va revelar que el telmisartan era equivalent al ramipril en aquests pacients.

Pel que fa al tractament amb antiagregants, també s'ha associat a una disminució del risc d'ictus (61), i especialment a una disminució d'esdeveniments i mortalitat cardiovascular en pacients amb ateromatosi. Per aquest motiu, es recomana el tractament amb aspirina a dosis baixes en els pacients asimptomàtics amb estenosi carotídia. L'Asymptomatic Cervical Bruit (62) és l'únic assaig clínic que ha aleatoritzat pacients amb estenosi carotídia asimptomàtica entre el 50-99% a 325 mg d'aspirina o placebo. Després d'un seguiment mig de 2.3 anys, no es varen trobar diferències estadísticament significatives en quant a AIT, ictus isquèmic, angina inestable, infart de miocardi (IM) o mort. Tot i això, el risc d'ictus isquèmic ipsilateral aïllat no es va registrar. D'altra banda, l'estudi ACES (63) va seguir un grup de pacients amb estenosi carotídia >70% durant 2 anys, avaluant els canvis de factors de risc i tractaments de prevenció de l'ictus cada 6 mesos. L'objectiu es va centrar en determinar el risc d'ictus ipsilateral o TIA, conclouent que el tractament antiagregant era un factor protector independent pel risc d'ictus/AIT ipsilateral i per a qualsevol ictus o mort cardiovascular en aquells pacients amb estenosi

carotídia asimptomàtica entre el 70 i el 99%.

En una revisió sistemàtica que inclou 17 estudis sobre la història natural i l'anàlisi de mortalitat per qualsevol causa en pacients amb EC > 50% es va determinar que el 63% de les morts eren de causa cardíaca. En un altre estudi multicèntric sobre la gravetat dels ictus, van estratificar els pacients segons si prenen antiagregants o no, observant que el seu ús es relacionava amb un grau d'ictus més lleu i una millor recuperació funcional posterior, malgrat aquesta medicació fracassés en evitar l'ictus. Aquest efecte beneficiós només es va observar en pacients amb ictus aterotrombòtics, quedant exclosos d'aquest benefici els pacients amb ictus cardioembòlics o lacunars (64,65).

Pel que fa a l'antiagregació amb *clopidogrel*, no s'ha mostrat superior respecte l'aspirina en pacients asimptomàtics, estant indicat en els casos d'intolerància a aquesta darrera. Respecte a la doble antiagregació, s'ha associat a un augment del risc de complicacions com el sagnat sense aportar un benefici sobreafegit, excepte en la fase aguda dels pacients simptomàtics. Sobre aquests darrers, no existeixen estudis basats únicament en l'avaluació de l'antiagregació en pacients amb estenosi carotídia simptomàtica, pel que les recomanacions internacionals per aquests pacients es basen en els grans estudis sobre ictus en general. En la prevenció secundària d'aquells pacients que ja han presentat un esdeveniment neurològic, clàssicament també s'ha recomanat l'antiagregació simple, preferiblement amb aspirina. Tot així, la literatura més recent assenjala que la doble antiagregació amb aspirina i clopidogrel redueix el risc d'ictus recidivant en pacients amb ictus *minor*, minimitzant el risc de sagnat si s'atura als 21 dies de l'esdeveniment inicial (66,67), pel que les guies de pràctica clínica més recents han anat incloent aquesta indicació (68).

Taula 2: Principals estudis sobre l'ús d'antiagregació per a la prevenció de l'íctus.

Estudi	Criteris d'inclusió	Prevenció	Tipus	Intervenció	Resultats / Conclusió principal
Antitrombotic Trialist Collaboration (61)	Pacients post ictus-TIA	Secundària	Metanàlisi	AAS <i>vs</i> control	RR: 17% (íctus)
European Stroke Prevention Study (69)	Pacients post ictus/TIA < 3 mesos	Secundària	ACA	AAS <i>vs</i> dipiridamol <i>vs</i> combinats	RR: 18.1% per aspirina (íctus) RR: 16.3 dipiridamol (íctus) RR:37% teràpia combinada (íctus)
UK-TIA Aspirin Trial (70)	Pacients post ictus / TIA	Secundària	ACA	AAS <i>vs</i> control	RR:15% (conjunt MI/íctus/mort cardiovascular)
MATCH (71)	Pacients post ictus/TIA	Secundària	ACA	Clopidogrel <i>vs</i> clopidogrel + AAS	Risc/Benefici no mostra benefici per AAS + clopidogrel
ESPRIT (72)	Pacients post ictus/TIA < 6 mesos	Secundària	ACA	AAS <i>vs</i> AAS+ dipiridamole	ARR: 1% per any (IC 95%: 0.1-1.8)
CHARISMA (73)	Pacients post ictus/TIA	Secundària	ACA	AAS + clopidogrel <i>vs</i> AAS	RR: 0.80 (íctus)
CHANCE (67)	Pacients post ictus <i>minor</i> /TIA < 24h	Secundària	ACA	AAS <i>vs</i> AAS+ clopidogrel	HR: 0.68 (íctus)
CARESS (74)	Pacients post ictus/TIA + EC > 50%	Secundària	ACA	AAS <i>vs</i> AAS+ clopidogrel	RR:39.8% (microembolització asimptomàtica)
Asymptomatic Cervical Bruit Study (62)	EC 50-99% asimptomàtica	Primària	ACA	AAS <i>vs</i> placebo	10.7 vs 11.7 (íctus/TIA/IAM/angina inestable/ mort. p=.61)
Asymptomatic Carotid Emboli Study (63)	EC 70-99% asimptomàtica	Primària	Observacional	Antiagregació vs placebo	HR: 0.45 (íctus ipsilateral)

1.3.2. Quirúrgic obert: l'endoarteriectomia carotídia.

Tot i que Carrea va realitzar una reconstrucció carotídia a l'any 1951 per patologia obstructiva a aquest nivell i que DeBakey afirmés haver realitzat una EA carotídia el 1953, la primera publicació sobre aquesta tècnica consta de l'any 1954 pel cirurgià anglès Felix Eastcott, que va realitzar una anastomosi tèrmino-terminal entre l'ACI i l'ACC en una pacient amb AIT de repetició amb posterior remissió completa de la simptomatologia (75).

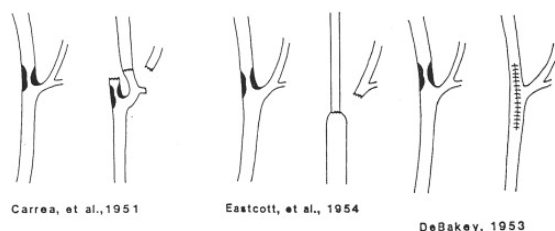


Figura 4. Esquema de les primeres cirurgies realitzades a l'artèria caròtida interna per la prevenció de l'ictus.

Extret de Friedman, S. G. & Rich, N. M. *The first carotid endarterectomy*. *J. Vasc. Surg.* 60, 1703-1708.e4 (2014).

L'EA carotídia consisteix en la retirada de la placa d'ateroma de forma quirúrgica a través d'un pla de clivatge en el gruix de la capa mitja. Aquesta tècnica havia estat descrita al 1946 per Joao Cid dos Santos a nivell femoral (76). Es realitza a través d'una incisió cutània pel marge anterior del múscul esternocleidomastoidal. Un cop controlades l'ACC i les caròtides externa i interna, i sota heparinització sistèmica, es procedeix al clampatge arterial i a la realització de l'EA, que es pot dur a terme tant per eversió de l'ACI com a través d'una arteriotomia longitudinal en la bifurcació. En el primer cas, es precisa d'una secció total de l'origen de l'ACI i una reimplantació d'aquesta un cop extreta la placa. En el segon, es realitza a través d'una incisió a la cara anterolateral de la

l'ACC que s'estén fins a l'ACI. Cap de les dues tècniques disposa de superioritat en quant a resultats, pel que les recomanacions científiques deixen la decisió a càrrec del cirurgià.

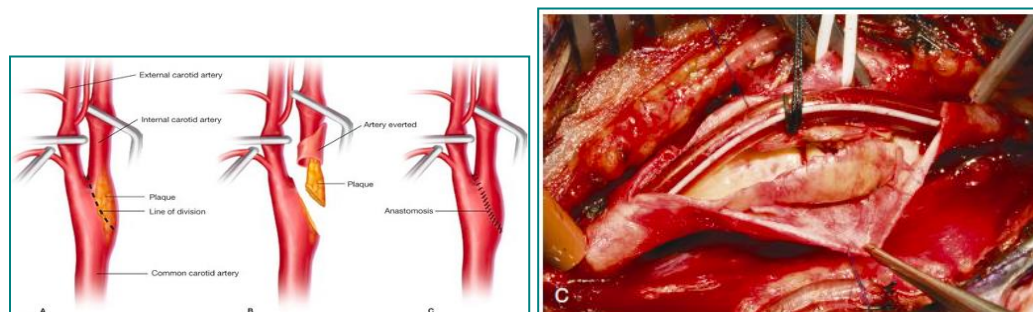


Figura 5. Endoarteriectomia carotídia per eversió de la caròtida interna. **Figura 6.** Endoarteriectomia carotídia per arteriotomia longitudinal.

Extret de John Hallet et al. *Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery*. 2^a Edició.

1.3.3. Endovascular

En els últims anys s'ha viscut un auge de les tècniques endovasculares, i el tractament de l'estenosi carotídia també s'hi ha vist implicat. En aquest cas, s'accedeix a la lesió a través d'un accés femoral retrògrad o des de l'ACC. Si s'accedeix via femoral, és precís col·locar un introductor de 6 French a l'ACC, que s'avança mantenint la guia de suport a l'ACE. Un cop estabilitzat l'accés arterial, i previ estudi angiogràfic de la lesió, aquesta es creua amb una guia d'alta navegabilitat i es recanvia per una guia de treball amb filtre de protecció d'embolisme. A continuació es desplega l'stent (77), que pot ser de cel·la oberta o tancada, oferint els últims una millor visibilitat i una menor taxa d'ictus a l'ICSS (78–80). Finalment, es realitza l'angioplastia amb baló. Ocasionalment, quan el grau d'estenosi és molt sever, cal fer una predilatació per a que l'stent pugui passar a través de la lesió.

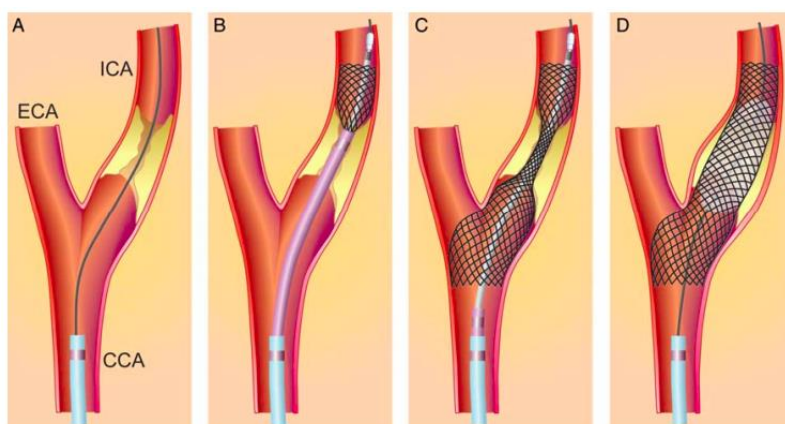


Figura 7. Desplegament stent a artèria caròtida interna.

Extret de Roffi, M., Mukherjee, D. & Clair, D. G. *Carotid artery stenting vs. endarterectomy. European Heart Journal* **30**, 2693–2704 (2009).

Una tècnica alternativa a la descrita és la realitzada per un accés cervical i amb un sistema de protecció cerebral que depèn d'una inversió de flux a la caròtida. D'aquesta manera, es poden realitzar totes les maniobres de sondatge de la lesió i alliberament de l'stent sense risc d'embolisme cerebral (78–80). Aquesta tècnica permet disminuir les complicacions derivades d'aquest tipus de tècnica en persones d'edat avançada o amb alta tortuositat dels troncs supraòrtics, circumstàncies on el risc d'embolisme associat a la navegació endovascular és superior.

1.4. Indicació terapèutica

El grau d'estenosi de l'artèria caròtida és el principal determinant dins d'un grup més ampli de factors de risc que identifiquen el pacient amb elevat risc d'ictus. Les indicacions de revascularització de l'estenosi carotídia passen necessàriament per un percentatge d'estenosi mínim. Només recentment, en alguns pacients asimptomàtics, s'han considerat, de forma afegida al grau d'estenosi, altres factors de risc.

1.4.1.EA carotídia en pacients simptomàtics

Els primers assaigs clínics que avaluaren l'eficàcia de l'EA carotídia en el tractament de l'ictus van tenir lloc als anys 90. L'estudi NASCET (7) va aleatoritzar 2885 pacients entre el 1987 i 1996, de 106 centres diferents dels Estats Units i Canadà. L'ECST (9) en va aleatoritzar 3024 entre els anys 1988 i 1994, en aquest cas, de 100 centres i 14 països diferents d'Europa. En els dos casos es van aleatoritzar un conjunt de pacients simptomàtics amb estenosi carotídia a rebre tractament mèdic òptim (TMO) i control de factors de risc o a ser sotmesos, de forma afegida, a una EA carotídia. El grau d'estenosi carotídia va ser categoritzat mitjançant angiografia per catèter i la clínica presentada valorada per un neuròleg. Tot i això, els dos estudis no són exactament equiparables per les divergències a l'hora de determinar el grau d'estenosi carotídia. Si bé els dos estudis utilitzaren el diàmetre mínim residual com a numerador, a l'ECST el denominador correspon a l'estimació del diàmetre de l'artèria al mateix punt, normalment el bulb carotídi. En canvi al NASCET, el valor utilitzat com a denominador va ser el diàmetre de l'artèria en un segment lliure de malaltia a l'ACI, per sobre de l'estenosi i en un punt amb les parets paral·leles. Aquesta diferència resulta en diferents graus d'estenosi per la mateixa lesió: una estenosi a NASCET del 60% equival a una del 80% pel mètode ECST. Una altra diferència entre els estudis és que en el període de seguiment el grup NASCET té en compte només l'hemisferi cerebral ipsilateral per a registrar un esdeveniment neurològic mentre que l'ECST inclou qualsevol dels dos hemisferis.

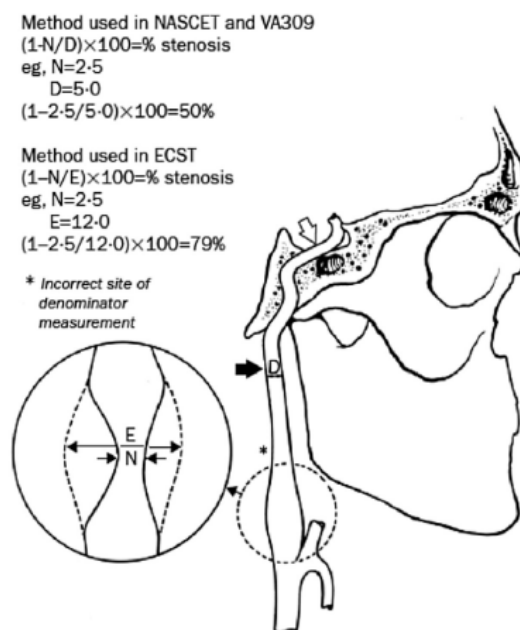


Figura 8. Diferències en els mètodes de mesura de l'estenosi carotídia entre l'estudi NASCET i l'ECST.

Extret de Rothwell, P. M. et al. *Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis*. *Lancet*. 2003; **361**(107-16) (81).

Malgrat aquestes divergències, els resultats en el grup de pacients tractats quirúrgicament són similars: el benefici de la cirurgia en pacients amb una estenosi carotídia entre el 70% i el 99% amb antecedent neurològic < 6 mesos era clarament significatiu, on la relació d'aquesta amb el risc elevat d'ictus era tan forta que es podia assumir una relació pràcticament causal (82).

Ara bé, aquest resultat no exclou alguns matisos a comentar derivats dels anàlisis dels subgrups realitzats, principalment al NASCET. Mentre que l'estudi ECST no va trobar un benefici significatiu en els malalts amb una estenosi lleu (< 70%), l'estudi NASCET va mostrar que els pacients amb un grau d'estenosi entre el 50-69% presentaven un discret, però significatiu, benefici de ser operats. Aquest benefici era màxim en homes i amb antecedent d'ictus hemisfèric (en contraposició a presentar només símptomes oculars). Així, en pacients homes amb EC 50-69% s'havien de

practicar 12 EA carotídies per prevenir 1 ictus, comparat amb la xifra de 67 per les dones. Pel que fa a la categoria d'ictus discapacitant, les xifres ascendeixen a 16 en homes i 125 en dones (34).

D'altra banda, l'estudi ECST va publicar unes taxes d'ictus/mort als 3 anys de 26.5% al grup control i de 14.9% al grup de cirurgia, amb una reducció absoluta del risc (RAR) d'un 11.6%. En concordança amb l'estudi NASCET, en els pacients que van ser operats, el període de màxim risc de presentar un ictus o morir-se va ser els primers 30 dies després de la cirurgia, especialment les primeres hores, risc que no es va relacionar amb el grau d'estenosi carotídia. (83).

Taula 3. Resultats dels principals aleatoritzats comparant EA carotídia vs tractament mèdic òptim en pacients simptomàtics.

ESTUDI I SUBGRUP	30-DIES	ANYS SEGUIMENT	ESDEVENIMENT	ESDEVENIMENT	RRR	Valor p	Ictus
	TAXA ICTUS-MORT TEA		LLARG TERMINI TEA	LLARG TERMINI TMO			previnguts per 1000 EA carotídiess
SIMPTOMÀTICS							
NASCET 70-99%	5.8	2	9*	26*	65	<0.001	200 (3a)
NASCET 50-69%	6.7	5	15.7*	22.2*	29	0.045	67 (3a)
ECST 70-99%	7.5	3	12.3**	21.9**	45	<0.01	83 (5a)
ECST 50-69%	7.9	8	18.4**	15.6**	n/a	n/a	n/a

* Inclou ictus-mort als 30 dies però només ipsilaterals a llarg termini

** Inclou ictus-mort als 30 dies i tots els ictus a llarg termini

Adaptat de Hertzger NR. *An updated review of current concepts in the management of carotid stenosis. F1000 Med Rep 2010; 2: 91(83)*

1.4.2. EA carotídia en pacients asimptomàtics

Pel que fa al grup de pacients amb estenosi carotídia asimptomàtica, trobem l'ACAS i ACST (8,10), dos assajos clínics de pacients amb estenosi carotídia asimptomàtica aleatoritzats a un grup que només rebia TMO o a un segon grup on se sotmetia el pacient, a més a més, a una EA carotídia. En el primer estudi, l'ACAS, després d'aleatoritzar 1662 pacients i obtenir un seguiment mig de 2.7 anys, va determinar un benefici marginalment significatiu de la intervenció quirúrgica en aquells pacients amb 60% o més d'estenosi carotídia. El risc d'ictus ipsilateral a 5 anys en el grup tractat mitjançant cirurgia va ser del 5.1%, incloent la morbimortalitat perioperatòria. En el grup de pacients no intervinguts aquest risc va ser del 11% (RAR del 53%, IC 95%: 22%-72%).

L'anàlisi de subgrups no va demostrar un benefici superior per a graus més alts d'estenosi carotídia ni tampoc en aquells casos amb oclusió de la caròtida contralateral. Tot i que aquests resultats suggerien un avantatge de la cirurgia, el benefici final era moderat: s'havien de practicar 100 intervencions carotídies per a prevenir 6 ictus a un interval de 5 anys (83).

El segon estudi, l'ACST, es va realitzar al continent europeu i va aleatoritzar 3120 pacients amb estenosi $\geq 60\%$ ja sigui a intervenció quirúrgica i TMO o únicament TMO. La reducció absoluta del risc d'ictus a 5 anys en el grup de pacients intervinguts va ser del 5.3% (IC 95%: 3.0% -7.8%). Tot i així, va reportar una reducció absoluta del risc d'ictus-mort del 2.5% ($p=0.004$) en el grup de pacients sotmesos a TEA carotídia.

Taula 4. Resultats principals d'estudis aleatoritzats comparant EA carotídia vs tractament mèdic òptim en pacients asimptomàtics.

	30-DIES TAXA ICTUS-MORT	ANYS	ESDEVENIMENT LLARG	ESDEVENIMENT LLARG	RRR	Valor p	Ictus previnguts per
	TEA	SEGUIMENT	TERMINI TEA	TERMINI TMO			1000 CEA
ACAS 60-99%	2.3	5	5.1	11	53	0.004	59 (5a)
ACST 60-99 %	3.1	5	6.4*	11.8*	46	< 0.0001	53 (5a)

*amb taxes de morbiditat perioperatòria de 2.3% ACAS i 2.8% ACST

Adaptat de Hertzger NR. *An updated review of current concepts in the management of carotid stenosis. F1000 Med Rep 2010; 2: 91(84)*

1.4.3. EA carotídia vs tractament endovascular

Per altra banda, des de l'aparició de l'stent carotídi s'han dut a terme nombrosos estudis encarats a demostrar el benefici, o al menys la no inferioritat, de la tècnica endovascular sobre el tractament quirúrgic clàssic. Els dos assajos clínics aleatoritzats més importants que inclouen pacients asimptomàtics, són el CREST (85) i l'ACT-1 (86). El primer, malgrat acabés incloent pacients simptomàtics, fins a dia d'avui és l'assaig clínic més gran aleatoritzant pacients directament a CAS o TEA. Aquest estudi està format per 2502 pacients dels Estats Units i Canadà. L'objectiu principal va ser la taxa d'ictus, IM o mort als 30 dies o ictus ipsilateral als 4 anys. No hi va haver diferències estadísticament significatives per l'objectiu principal entre CAS i CEA (7.2% i 6.8% respectivament, $p=0.051$), ni pels simptomàtics ni pels asimptomàtics, malgrat que el risc associat a cirurgia va ser més alt del que es reporta habitualment i que és exigit en les guies clíniques. Tot i així, la taxa d'ictus perioperatori sí que va mostrar diferències (4.1% i 2.3%, $p=0.001$), fet que es va atribuir a la significativa tortuositat dels vasos. Els resultats publicats als 10 anys de seguiment, no han mostrat diferències en la taxa d'ictus (HR=0.99; IC 95%: 0.64–1.52).

Pel que fa a l'ACT-1, el més recent dels estudis comparant CAS i EA carotídia va ser originàriament pensat per complementar el CREST, comparant les dues tècniques només en pacients asimptomàtics. Va acabar incloent 1453 pacients, tots ells menors de 79 anys i amb absència de simptomatologia neurològica (ictus, AIT, *amaurosis fugax*) durant els últims 6 mesos. L'objectiu principal va consistir en la taxa de mort, ictus o IM als 30 dies del procediment o ictus ipsilateral a l'any. L'stent no va ser inferior a la cirurgia per l'objectiu primari (2.9% CAS *vs* 1.7% cirurgia). La supervivència acumulada lliure d'esdeveniment neurològic ipsilateral als 5 anys va ser de 93.1% per CAS i 97.4% per CEA.

Malgrat aquestes xifres no siguin altes, es critica que la taxa publicada en aquest estudi dista de la que té lloc a la pràctica clínica habitual. Per aquest motiu, s'ha publicat una revisió sistemàtica recent sobre 1.5 milions de CEA/CAS i ha determinat que un 43% de les series publicades els últims anys excedeixen el 3% de taxa del llindar ictus-mort després de la col·locació d'un stent carotídi (87).

Pel que fa a aquells pacients simptomàtics, els resultats són conflictius en els quatre principals estudis publicats (CAVATAS (88), EVA 3S (77), ICSS (84), CREST (89), SPACE (90)). En els tres primers, la cirurgia va demostrar ser més segura que el tractament endovascular, mentre que en l'últim es va concloure la no inferioritat de l'stent sobre la cirurgia clàssica.

L'estudi CAVATAS va ser el primer d'aquests a ser publicat, l'any 2001. Aleatoritzant 504 pacients tributaris tant de cirurgia com de tractament endovascular. La branca de tractament endovascular va incloure tant l'angioplastia amb stent com amb baló. La taxa als 30 dies d'ictus-mort no va diferir entre els dos grups (9.9% *vs* 10%) tot i que a l'any de seguiment a taxa de restenosi era més elevada al grup que havia estat tractat de forma endovascular. Tot i això, la taxa d'ictus ipsilateral als 3 anys no va diferir entre els grups. L'augment del risc de restenosi als 3 anys va ser confirmat als 5 anys de seguiment, essent 3 vegades superior al grup endovascular (HR:3.17, IC 95%: 1.89–5.32; $p < 0.0001$).

L'ICSS és d'aquests el més recent i el que conté una mostra més gran, aleatoritzant 1713 pacients de 50 centres d'arreu del món a CAS o TEA. Aquests, tots simptomàtics i amb EC $\geq 50\%$ havien de ser clínicament aptes pels dos tipus de

tractament. Altra vegada, l'objectiu primari en quant a mort o ictus discapacitant no va diferir entre grups (HR=1.06, IC 95%: 0.72–1.57, $p= 0.77$). Tot i això, la taxa de qualsevol ictus (discapacitant o no) va ser més alta al grup del tractament endovascular respecte el quirúrgic (HR=1.71, IC 95% 1.28–2.30, $p < 0.001$).

Finalment, l'any 2012 va ser publicada una metanàlisi Cochrane que incloïa 16 assajos clínics aleatoritzats amb > 7000 pacients simptomàtics o asimptomàtics amb estenosi carotídia. Es va concloure que els pacients aleatoritzats a tractament endovascular presenten taxes més altes d'ictus, IAM i mort als 30 dies. Tot i així, es matisa que el risc afegit sembla estar limitat a pacients d'edat avançada i que a mig-llarg termini els resultats no son concloents (91).

De cara a obtenir noves evidències sobre les opcions de tractament disponibles actualment s'estan realitzant nous assaigs clínics aleatoritzats que inclouen no només les branques de tractament mèdic i tractament quirúrgic sinó que inclouen també l'opció de tractament endovascular. El CREST-2 s'ha iniciat aleatoritzant 2480 pacients asimptomàtics a EA carotídia *vs* TMO i CAS *vs* TMO. L'objectiu primari és la taxa d'ictus/mort als 44 dies després de l'aleatorització i la taxa d'ictus ipsilateral als 4 anys. L'ECST-2 ha aleatoritzat pacients tant simptomàtics com asimptomàtics a TMO *vs* EA carotídia / CAS. L'objectiu primari en aquest cas és “qualsevol ictus a qualsevol moment” i la supervivència lliure d'ictus/mort als 30 dies de la intervenció. L'SPACE-2, també en marxa, es va suspendre per baixa taxa de reclutament. Finalment, l'ACST-2 és actualment l'assaig clínic aleatoritzat més gran comparant TEA *vs* CAS en pacients asimptomàtics amb EC severa, i a l'espera dels resultats finals a 5 anys de seguiment, ja s'han publicat resultats preliminars prometedors amb una taxa periprocediment a < 30 dies de l'1% (92).

Taula 5. Resum dels resultats principals dels grans estudis sobre CAS vs CEA

Estudi	Any	Nº Centres	Nº Pacients	Mostra	Objectiu primari	CAS	CEA	Valor p
SAPPHIRE	2004	29	334	Simptomàtics > 50% Asimptomàtics > 80%	30 dies: ictus, IM, mort.	-	-	-
					1a: ictus ipsilateral, mort	12.2	20.1	0.004
EVA-3S	2006	30	527	Simptomàtics > 60%	30 dies: ictus, mort	9.6	3.9	0.01
					4 anys: ictus 30 dies, mort i ictus ipsilateral.	11.1	6.2	0.003
SPACE	2006	35	1196	Simptomàtics > 70%	30 dies: ictus, IM, mort.	6.84	6.34	0.06
					2 anys: ictus 30 dies, mort ictus ipsilateral.	9.5	8.8	0.06
CREST	2010	117	2502	Simptomàtics Asimptomàtics > 50%	30 dies: ictus, IM, mort.	5.2	4.5	0.38
					10 anys: ictus ipsilateral.	6.9	5.6	HR:0.99; IC 95%: 0.64-1.52
ICSS	2010	50	1713	Simptomàtics > 50%	120 dies: ictus, IM, mort.	8.5	5.2	0.006
ACT-1	2016	62	1453	Asimptomàtics > 70%	30 dies: ictus, IM mort.	2.9	1.7	0.33
					1 any: ictus ipsilateral.			SV lliure ictus 97,8% CAS vs97,3% CEA

Adaptat de Morris DR, Ayabe K, Inoue T, Sakai N, Bulbulia R, Halliday A, et al. Evidence-Based Carotid Interventions for Stroke Prevention: State-of-the-art Review. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24:373-387 (91)

1.5. Indicacions segons les guies de pràctica clínica

L'ESVS publica periòdicament guies de pràctica clínica de tota la patologia vascular. En la més recent d'elles dedicada a l'estenosi carotídia, publicada l'any 2018, les recomanacions mèdiques i quirúrgiques pels pacients simptomàtics i asimptomàtics estan basades majoritàriament en els estudis anteriorment explicats. A grans trets, es conclou que en aquells pacients amb estenosi carotídia simptomàtica està indicada l'EA carotídia si l'estenosi és $>50-69\%$ o $>70-99\%$ amb un grau d'evidència IIa i I respectivament, sempre i quan es compleixi un risc perioperatori d'ictus-mort $< 6\%$. Per aquells pacients asimptomàtics, el risc perioperatori d'ictus-mort exigít és de $< 3\%$ a més d'una expectativa de vida de > 5 anys. En aquests casos, la intervenció carotídia estaria indicada en pacients amb EC $> 60-99\%$ (evidència IIa) (12).

En pacients simptomàtics de menys de 70 anys amb indicació d'intervenció quirúrgica, el tractament endovascular també pot ser considerat una opció terapèutica, tot i que amb un nivell d'evidència menor (evidència IIb). Amb el mateix nivell d'evidència es pot considerar l'opció de tractament endovascular en pacients asimptomàtics amb una estenosi d'entre el $60-99\%$ i un risc quirúrgic alt. Finalment, en aquells pacients simptomàtics de més de 70 anys i una estenosi d'entre el $50-69\%$ es considera superior el tractament quirúrgic que l'endovascular (evidència IA).

En qualsevol cas, aquestes recomanacions segueixen estant basades en uns estudis aleatoritzats que a dia d'avui alguns autors consideren obsolets i que posa en constant debat la indicació quirúrgica d'aquests malalts. D'una banda, actualment no es disposa de nous estudis que proporcionin un nivell d'evidència suficient (nivell I) per canviar les indicacions quirúrgiques esmentades i seguides per la major part de cirurgians vasculars. D'altra banda, però, sembla que la taxa d'ictus en aquells pacients amb estenosi

carotídia tractats només amb tractament mèdic ha disminuït respecte fa uns anys gràcies a la seva optimització. Una metanàlisi recent defineix aquesta reducció d'aproximadament un 39% per dècada durant els últims 25 anys (93). Aquesta millora podria correspondre a l'avanç en el tractament mèdic d'aquests malalts ja que es disposa d'evidència, com aquesta mateixa metanàlisi, en la que s'observa una diferència significativa de la taxa d'ictus entre els estudis inclosos amb menys del 25% dels seus pacients en tractament amb estatines o els estudis amb més del 25% amb aquest tractament (93).

2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

L' EA carotídia és una intervenció profilàctica de l'ictus en pacients amb estenosi carotídia severa que es practica de forma habitual a la majoria de serveis de cirurgia vascular des de fa gairebé 70 anys. El benefici que s'ha demostrat en els assaigs clínics realitzats en les darreres dècades és, però, moderat, especialment en pacients sense simptomatologia vascular cerebral prèvia. En conseqüència, resulta essencial conèixer adequadament la història natural tant de les lesions ateromatoses carotídies com dels pacients que les presenten per a poder realitzar una adequada indicació terapèutica. És en aquest àmbit en el que es circumscriuen els estudis realitzats en aquesta tesi doctoral.

D'una banda, la guia clínica de l'ESVS recomana que els pacients sotmesos a una EA carotídia, i especialment els asimptomàtics, tinguin una esperança de vida major de 5 anys. Al respecte, diversos estudis han tractat de determinar aquelles variables que ja conegudes en el preoperatori siguin predictives de supervivència i així poder identificar els pacients de risc que podrien no beneficiar-se d'aquesta cirurgia tenint en compte la seva esperança de vida. No obstant, aquests estudis han sigut publicats majoritàriament al Nord d'Europa i als Estats Units, zones geogràfiques amb una morbiditat cardiovascular més alta que la nostra, la mediterrània. D'aquest fet es desprèn la primera hipòtesi d'aquesta tesi. Tenint en compte que la principal morbiditat tardana del pacient sotmès a EA carotídia és de causa cardiovascular, si la taxa d'aquestes malalties és inferior al nostre entorn, la supervivència tardana podria ser superior i, en conseqüència, també el benefici d'aquesta intervenció.

Altrament, diversos estudis han tingut com objectiu identificar aquelles característiques clíniques, d'imatge o biomarcadors que puguin associar-se a un risc de progressió de l'estenosi carotídia i, conseqüentment, d'ictus. Entre aquests factors figura l'antecedent de cirurgia carotídia prèvia com a factor predictiu de progressió d'una

estenosi a la caròtida contralateral (94,95). No obstant, els estudis que suggereixen la importància d'aquest factor es van fer principalment fa més d'una dècada, època en la qual l'ús d'estatines i altres medicacions de protecció cardiovascular era inferior a l'actual. D'aquest fet es desprèn la segona hipòtesi del nostre estudi. Tenint en compte que actualment la majoria de pacients estan sota un tractament mèdic més optimitzat que en el passat, és plausible que l'estenosi contralateral a una caròtida operada progressi amb menys freqüència o a menys severitat que antigament, fins el punt que l'antecedent de cirurgia carotídia podria deixar de considerar-se un factor de risc específic de progressió d'estenosi a la caròtida contralateral.

3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

3.1. Hipòtesis

1. La supervivència a llarg termini d'una població mediterrània intervinguda d'endoarteriectomia carotídia és superior a la reportada en sèries publicades als Estats Units o al nord d'Europa.
2. Determinades variables preoperatòries poden definir un model predictiu de supervivència amb un adequat poder de discriminació.
3. La taxa de progressió d'una estenosi carotídia contralateral a una caròtida ja operada en la darrera dècada és inferior a la reportada anteriorment.

3.2. Objectius

1. Determinar la supervivència a llarg termini del pacient intervingut d'endoarteriectomia carotídia en una població mediterrània amb baixa incidència de malaltia cardiovascular.
2. Identificar aquelles variables clíniques que ja conegudes en l'avaluació preoperatòria siguin predictives de supervivència a llarg termini després d'una EA carotídia i establir el poder de discriminació del model predictiu resultant.

Aquests objectius es presenten a l'article: Ruiz-Carmona C, Diaz-Duran C, Sevilla N, Cuadrado E, Clará A. Long-term Survival after Carotid Endarterectomy in a Population with a Low Coronary Heart Disease Fatality: Implications for Decision Making. Ann Vasc Surg. 2016.

3. Determinar la taxa de progressió de l'estenosi carotídia contralateral a una caròtida ja operada en la darrera dècada.

Aquest objectiu es presenta a l'article: Diaz-Duran C, Clará A, Roig L, Ruiz-Carmona C, Mellado Joan M, Elosua R. Disease Progression in the Contralateral Carotid Artery is Still Common After Endarterectomy. Ann Vasc Surg. 2018.

4. MATERIAL I MÈTODES

Els dos estudis que componen aquesta tesi tenen una metodologia comú que es presenta a continuació:

4.1 . Disseny

Cohort retrospectiva.

4.2 . Subjectes de l'estudi i àmbit

Pacients intervinguts de forma consecutiva d'EA carotídia al Servei d'Angiologia i Cirurgia Vasculardel Hospital del Mar (Barcelona) entre els anys 2005 i 2014. L'Hospital del Mar té una àrea de referència de 320.000 habitants corresponents als districtes de Ciutat Vella i Sant Martí (Barcelona).

4.3 . Indicacions

Es va indicar EA carotídia en pacients amb estenosi carotídia simptomàtica > 50% o asimptomàtica > 70%, amb un risc quirúrgic assumible a la valoració realitzada per part d'anestesiologia, sense limitacions en l'esperança de vida a mig termini i que donessin el consentiment per a la cirurgia. L'EC es va considerar simptomàtica quan existiren símptomes hemisfèrics de territori carotídi (ictus o AIT) o oculars ipsilaterals a l'EC en els 6 mesos previs al diagnòstic. El diagnòstic d'EC es va establir mitjançant una eco-doppler suggestiva segons els criteris de Washington (96) i confirmació posterior amb prova morfològica (aRMN o aTAC).

4.4 . Exclusions

No van ser tributaris d'EA carotídia aquells pacients amb indicació de tractament endovascular directe (estenosi carotídia simptomàtica > 50% i comorbiditats extremes,

irradiació prèvia, estoma traqueal i lesions establertes de parells cranials), tampoc les restenosis simptomàtiques i finalment aquells pacients amb esperança de vida limitada o ictus discapacitant.

4.5 . Intervenció quirúrgica

A tots els pacients se'ls va practicar una EA carotídia estàndard sota anestèsia general. Es va utilitzar *shunt* entre l'ACC i ACI de forma selectiva segons la pressió de reflux (< 60mmHg) i a criteri del cirurgià. En tots els casos es va fixar la íntima distal i es va associar endoarteriectomia de la caròtida externa si es va considerar necessari durant l'acte quirúrgic. El tancament de l'arteriotomia va realitzar-se mitjançant un pedaç de vena safena interna o politetrafluoroetilè (PTFE). El període perioperatori va incloure un mínim de 24h de vigilància hemodinàmica i clínica a la Unitat de Crítics Post Quirúrgics i l'alta hospitalària va considerar-se a partir del tercer dia postoperatori. Tots els pacients varen ser intervinguts sota tractament antiagregant, el qual es va mantenir de forma indefinida.

4.6 . Variables d'interès

Per als **objectius número 1 i 2** es varen recollir les característiques demogràfiques i clíniques preoperatories dels pacients que es van obtenir dels documents d'història clínica i del curs clínic informatitzat de l'hospital. Aquestes varen incloure l'edat, el sexe, comorbiditats generals i la classificació ASA de risc preoperatori. Els pacients es van classificar en fumadors actius, ex-fumadors > 1 any o no fumadors. L'antecedent d'hipertensió arterial, diabetis *mellitus* o dislipèmia es va considerar si constava el diagnòstic a la història clínica o si rebien tractament al respecte. La malaltia pulmonar obstructiva crònica es va considerar quan el pacient rebia tractament específic o havia estat ingressat per aquest motiu. Els valors d'hemoglobina i creatinina es varen

obtenir de la darrera analítica sanguínia abans de la intervenció quirúrgica. Per l'antecedent de malaltia coronària es va tenir en compte qualsevol episodi clínic previ verificat d'angina o infart de miocardi. La fibril·lació auricular es va determinar a partir de l'ECG preoperatori o d'un antecedent documentat. La insuficiència cardíaca i l'antecedent de diàlisi o neoplàsia es van considerar si constaven als informes clínics del pacient.

Per l'objectiu número 3 es va considerar addicionalment el grau d'estenosi carotídia contralateral basal obtingut a la primera valoració ecogràfica (primer mes) després de l'EA carotídia. La progressió es va atribuir a un empitjorament dins les categories establertes a la classificació de Washington (96), que es troben detallats a la **taula 6**.

Taula 6. Criteris de Washington per a la definició ecogràfica d'estenosi carotídia.

Grau d'estenosi	VSM (cm/s)	VDF (cm/s)	VSM ACI/ACC (ratio)	Característiques placa
0-29%	<125	40cm/s	< 2	Mínim o no visible engruiximent de la capa íntima
30-49%	<125cm/s	<40	<2	Evidència de placa observable o engruiximent de la íntima (< 50%)
50-69%	125-230cm/s	40-100	2-4	Evidència de placa observable o engruiximent de la íntima (< 50%)
70-99%	>230	>100	>4	Evidència de placa observable o engruiximent de la íntima (> 50%)
Oclusió	No aplicable	No aplicable	No aplicable	Visible i no es detecta llum permeable.

Adaptat de Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q.* 2003;19(4):190-8

4.7 . Esdeveniments d'interès

Pels **objectius número 1 i 2** l'esdeveniment d'interès principal va ser la supervivència del pacient. Aquesta es va definir a partir dels registres informàtics de l'hospital i la història clínica compartida (HC3) del Departament de Salut. En els casos necessaris es va contactar telefònicament amb el pacient o els seus familiars. Van ser esdeveniments secundaris de l'estudi els episodis clínics cerebrovasculars i cardíacs a llarg termini diagnosticats per un facultatiu.

Per a l'**objectiu número 3**, l'esdeveniment d'interès principal va ser la progressió a l'examen eco-doppler de l'EC contralateral a una caròtida intervinguda. Es van tenir en compte tres tipus de progressió diferents. En primer lloc, qualsevol empitjorament en l'exploració ecogràfica que classifiqués el grau d'estenosi a un rang superior segons els criteris de Washington. En segon lloc, una progressió de $< 50\%$ a $> 50\%$ o d'aquest darrer a un grau superior. En darrer lloc la progressió de qualsevol grau d'estenosi a $> 70\%$ o oclusió.

4.8 . Anàlisi estadístic

Les variables categòriques s'expressaren en número de casos i percentatges. Les variables contínues s'expressaren en mitjana +/- desviació estàndard. Es va utilitzar el mètode de Kaplan-Meier per a calcular la supervivència a llarg termini per a l'objectiu número 1 i la supervivència lliure de progressió ecogràfica per a l'objectiu número 3.

Els valors obtinguts de supervivència es varen relacionar amb les variables preoperatòries mitjançant un anàlisi bivariat de Cox. De cara a controlar potencials efectes de confusió, totes aquelles variables relacionades amb la supervivència amb una $p < 0.1$ es varen introduir en un model multivariat de regressió de Cox. Les variables no significatives es van anar retirant del model mentre no modifiquessin la *beta* de les

variables restants. Aquesta mesura es va dur a terme per enfortir el model multivariable resultant final. Finalment, el poder de discriminació del model es va analitzar mitjançant l'estadístic C. Una $p < 0.05$ es va considerar estadísticament significativa. Tots els anàlisis es varen realitzar amb el programa estadístic SPSS (versió 19.0, SPSS Inc Chicago, IL,USA) i el programa R Statistical Software (R Development Core Team, Vienna, Austria).

5. RESULTATS

Article 1:

“Long-term survival after carotid endarterectomy in a population with a low coronary heart disease fatality: implications for decision making”.

Autors: Ruiz-Carmona C, Díaz-Duran C, Sevilla N, Cuadrado E, Clará A.

Annals of Vascular Surgery, 2016;36:153-158.

Resum de l'article:

Introducció: Les guies de pràctica clínica actuals subratllen la importància de la supervivència a llarg termini en la indicació terapèutica dels pacients amb estenosi carotídia asimptomàtica. Tot i això, no es disposa d'aquesta informació per a poblacions amb baixa incidència de malaltia coronària, principal causa de mort en aquests pacients. L'objectiu d'aquest estudi va ser analitzar la supervivència a llarg termini i els seus factors predictors després d'una endoarteriectomia carotídia en el nostre entorn.

Mètodes: Anàlisi retrospectiu de 291 pacients consecutius (edat mitjana 69 anys, 78.7% homes) sotmesos a EA carotídia per estenosi carotídia simptomàtica (n=147, 50.5%) o asimptomàtica (n=144, 49.5%) durant el període 2005-2014 a l'Hospital del Mar (Barcelona, Espanya).

Resultats: La taxa combinada de morbiditat neurològica/mortalitat immediates va ser del 2.7%. El seguiment mig va ser de 55 mesos (complet en 99.7%). Es varen registrar 62 defuncions (21.3%), essent el càncer la causa més freqüent (35.5%). La supervivència acumulada a 3 i 5 anys va ser del 89% i 81%, respectivament. Van ser factors predictors independents de supervivència l'edat (HR=1.09; p<0.001), la classificació ASA IV (HR=4.04; p=0.015) i l'hemoglobina preoperatòria (HR=0.73, p<0.001). La discriminació del model resultant va ser del 0.719 (IC 95%: 0.644-0.794). La simptomatologia carotídia prèvia no va modificar la supervivència ni el model multivariable.

Conclusions: La supervivència a llarg termini en pacients sotmesos a EA carotídia en el nostre entorn se situa al límit inferior del rang estimat per altres grups i està marcadament influïda pel càncer. El nostre estudi suggereix que la supervivència a llarg termini pot dependre de les característiques pròpies de la població intervinguda, les quals s'han de tenir en compte en la indicació terapèutica.

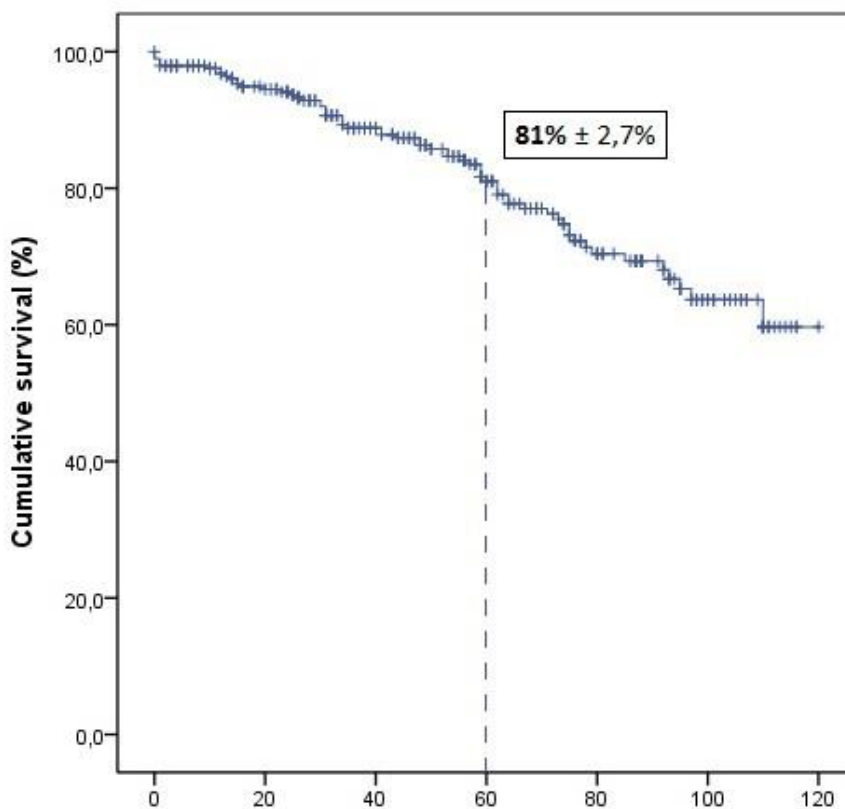
Article 1. Resum global dels resultats.**Població d'estudi**

L'edat mitjana de la mostra va ser de 69 anys i 229 (78.7%) eren homes. Una proporció rellevant de pacients eren ex fumadors o fumadors actius (n=227, 78%), presentaven hipertensió (n=223, 76.6%), dislipèmia (n=224, 77%) o diabetis *mellitus* (n=118, 40.5%). L'antecedent de malaltia coronària es va registrar en 80 pacients (27%) i un 35% tenien antecedent de neoplàsia (12%). Cent quaranta-set pacients (50.5%) havien presentat simptomatologia cerebrovascular ipsilateral prèviament a la cirurgia. Els pacients amb episodi simptomàtic previ, en comparació als asimptomàtics, eren més joves (p=0.028), de sexe femení (p=0.013), no fumadors (p=0.01) i amb una taxa de malaltia coronària (p=0.013) menor que els asimptomàtics.

La taxa immediata (mateix ingrés o < 30 dies) combinada de mortalitat i morbiditat neurològica va ser del 2.7% (4 èxits i 4 esdeveniments neurològics). Les causes de mort durant el postoperatori van ser de causa cardíaca (2), infecció respiratòria (1) i broncoaspiració (1).

El seguiment mig de la cohort va ser de 55 mesos, essent complet en el 99.7% dels casos. Seixanta dos pacients (21.3%) varen morir durant el seguiment. La supervivència a 3 i 5 anys va ser del 89% i 81%, respectivament. La causa principal de mort va ser el càncer en 22 pacients (35.5%). Entre aquests, 4 varen morir d'una neoplàsia coneguda de forma prèvia a la cirurgia, mentre que els 18 restants la neoplàsia va ser diagnosticada amb posterioritat a la cirurgia, amb un període mig de diagnòstic de 38 mesos. Altres causes de mort van incloure la malaltia coronària (n =14, 22.6%), les malalties respiratòries (n=6, 9.7%) i l'ictus (n=2, 3.2%). En 4 pacients la causa de mort no va poder ser determinada (6.5%).

Les variables preoperatòries associades de forma significativa a la supervivència a llarg termini a l'anàlisi multivariat varen ser l'edat (HR=1.092, $p<0.001$), la classificació ASA IV (HR=0.734, $p<0.001$). El valor d'hemoglobina preoperatori es va associar de forma significativa tant a la mortalitat tardana per càncer (HR 0.678, $p=0.002$) com per altres causes (HR=0.713, $p=0.001$). La presència de simptomatologia cerebrovascular prèvia no va ser predictiva de supervivència a llarg termini ni va modificar el coeficient B de la resta de variables. Amb les variables resultants de la regressió de Cox es va elaborar un model predictiu de supervivència la capacitat de discriminació del qual, mesurada per l'estadístic C, va ser del 0.719 (IC 95%: 0.644-0.794).



Temps (mesos)	20	40	60	80	100
Pacients a risc	238	183	129	72	32
Supervivència (%)	94.5	88.8	81	70.4	63.7
Desviació estàndard	1.4	2.0	2.7	3.6	4.3

Figura 9. Estimació de la supervivència a llarg termini dels pacients sotmesos a EA carotídia segons el mètode de Kaplan-Meier.

Article 2:

“ Disease progression in the contralateral carotid artery is still common after endarterectomy” .

Autors: Díaz-Duran C, Clará A, Roig L, Ruiz-Carmona C, Mellado M, Elosua R.

Annals of Vascular Surgery, 2018;50:225-230.

Resum de l'article:

Introducció: La progressió de la malaltia ateromatosa a la caròtida contralateral després d'una endoarteriectomia carotídia (EA) era habitual al passat. L'actual millora en les pautes de tractament mèdic poden haver modificat aquesta taxa de progressió. Es va avaluar la taxa de progressió de malaltia ateromatosa a l'artèria caròtida contralateral durant l'última dècada.

Mètodes: Anàlisi retrospectiu de 291 malalts consecutius sotmesos a EA carotídia entre el 2005 i el 2014. Es va determinar la progressió de malaltia ateromatosa mitjançant avaluació amb eco-doppler. Es determinaren la supervivència lliure de progressió i les variables relacionades amb el mètode Kaplan-Meier i regressió de Cox.

Resultats: Dels 291 pacients, 246 (84.5%) estaven sota tractament antiagregant i/o anticoagulant i 223 (77%) amb estatines. Aquestes proporcions van incrementar-se a la segona meitat del període estudiat. La taxa de progressió de malaltia ateromatosa a la caròtida contralateral es va avaluar a 200 pacients amb un seguiment mig de 3.5 anys. La taxa lliure de progressió per qualsevol progressió a 1 i 5 anys va ser del 89.3% i del 68.6%, respectivament. La taxa lliure de progressió de < 50% a > 50% o de 50-69% a una categoria superior a 1 i 5 anys va ser del 89.3% i 75.5%, respectivament. Finalment, la taxa de progressió a > 70% o oclusió a 1 i 5 anys va ser del 96.8% i del 90.1%, respectivament. L'edat (HR=1.034, p=0.048) i la dislipèmia (HR= 1.93, p=0.045) també van ser relacionats amb qualsevol progressió.

Conclusions: Les taxes de progressió actuals a l'artèria caròtida contralateral després d'una EA carotídia són similars a les reportades fa més d'una dècada. És necessari ampliar la recerca per avaluar l'impacte de les noves pautes de medicació sobre aquests estadis de la malaltia.

Article 2. Resum global del resultats.

Dels 291 pacients sotmesos a EA carotídia entre el 2005 i el 2014, 246 (84.5%) estaven sota tractament amb medicació antiagregant i/o anticoagulant al moment de la cirurgia, 113 (39%) rebien IECA i 223 (77%), estatines. Als últims 5 anys del període estudiat la proporció de pacients en tractament amb estatines es va incrementar del 72% al 83% ($p=0.032$), mentre que els pacients amb antiagregació (excloent els que prenen anticoagulació) van augmentar del 78% al 86% ($p=0.076$).

Noranta-un pacients no complien els criteris d'inclusió plantejats, pel que van ser exclosos de l'anàlisi de progressió ateromatosa a la caròtida contralateral. Entre aquests, 27 presentaven una oclusió carotídia contralateral, 17 ja havien estat sotmesos a una EA carotídia prèviament i 10 la tenien programada en un futur proper. Els 37 restants no tenien un mínim de dos exàmens ecogràfics de seguiment que poguessin definir la progressió. La mostra final va incloure 200 pacients (edat mitjana 69 anys, 77% homes).

A l'examen ecogràfic inicial, 69 pacients (34.5%) presentaven un grau d'estenosi del 0-29%, 75 (37.5%) del 30-49%, 46(23%) del 50-69% i 10(5%) del 70-99% a la caròtida contralateral a l'operada. Aquests darrers no van ser sotmesos finalment a cirurgia per no confirmar-se el grau d'estenosi en una segona prova d'imatge ($n=8$) o per presentar un empitjorament de l'estat de salut ($n=2$) que contraindicava la cirurgia.

Durant el seguiment (de mitjana 3.5 anys), 63 casos van presentar progressió ateromatosa, dels quals 16 (8%) va ser a un grau de 70-99% ($n=13$) o oclusió ($n=3$).

Les taxes lliures de qualsevol tipus de progressió a 1 i 5 anys van ser del 89.3% i 68.6% respectivament. Els pacients amb un grau d'estenosi $< 50\%$ a l'inici van presentar un risc

més elevat de progressió respecte els que presentaven un grau $> 50\%$. (HR=2.04, $p=0.039$). L'edat (HR=1.034, $p=0.048$) i la dislipèmia (HR= 1.93, $p=0.045$) van mostrar relació amb aquest tipus de progressió.

Les taxes lliures de progressió de $<50\%$ a $>50\%$ o del 50-69% a una categoria superior a 1 i 5 anys varen ser del 89.3% i 75.5% respectivament. Finalment, la taxa de progressió a $> 70\%$ o oclusió a 1 i 5 anys va ser del 96.8% i 90.1% respectivament. Els pacients sense estenosi o lleu ($<50\%$) van presentar menys risc de progressió a estenosi severa o oclusió (HR=0.25, $p=0.008$) respecte aquells amb un grau d'estenosi major.

Els pacients amb simptomatologia cerebrovascular prèvia no van presentar una taxa de progressió major a l'artèria caròtida contralateral a la intervinguda. Cap pacient que va presentar símptomes durant el seguiment havia presentat progressió a la caròtida simptomàtica.

Article 1:

“Long-term survival after carotid endarterectomy in a population with a low coronary heart disease fatality: implications for decision making”.

Autors: Ruiz-Carmona C, Díaz-Duran C, Sevilla N, Cuadrado E, Clará A.

Annals of Vascular Surgery, 2016;36:153-158.

Article 1:

“Long-term survival after carotid endarterectomy in a population with a low coronary heart disease fatality: implications for decision making”.

Autors: Ruiz-Carmona C, Díaz-Duran C, Sevilla N, Cuadrado E, Clará A.

Annals of Vascular Surgery, 2016;36:153-158.

Article 1:

“Long-term survival after carotid endarterectomy in a population with a low coronary heart disease fatality: implications for decision making”.

Autors: Ruiz-Carmona C, Díaz-Duran C, Sevilla N, Cuadrado E, Clará A.

Annals of Vascular Surgery, 2016;36:153-158.

Article 1:

“Long-term survival after carotid endarterectomy in a population with a low coronary heart disease fatality: implications for decision making”.

Autors: Ruiz-Carmona C, Díaz-Duran C, Sevilla N, Cuadrado E, Clará A.

Annals of Vascular Surgery, 2016;36:153-158.

Article 1:

“Long-term survival after carotid endarterectomy in a population with a low coronary heart disease fatality: implications for decision making”.

Autors: Ruiz-Carmona C, Díaz-Duran C, Sevilla N, Cuadrado E, Clará A.

Annals of Vascular Surgery, 2016;36:153-158.

Article 1:

“Long-term survival after carotid endarterectomy in a population with a low coronary heart disease fatality: implications for decision making”.

Autors: Ruiz-Carmona C, Díaz-Duran C, Sevilla N, Cuadrado E, Clará A.

Annals of Vascular Surgery, 2016;36:153-158.

Article 2:

“ Disease progression in the contralateral carotid artery is still common after endarterectomy” .

Autors: Diaz-Duran C, Clará A, Roig L, Ruiz-Carmona C, Mellado M, Elosua R.

Annals of Vascular Surgery, 2018;50:225-230.

Article 2:

“ Disease progression in the contralateral carotid artery is still common after endarterectomy” .

Autors: Diaz-Duran C, Clará A, Roig L, Ruiz-Carmona C, Mellado M, Elosua R.

Annals of Vascular Surgery, 2018;50:225-230.

Article 2:

“ Disease progression in the contralateral carotid artery is still common after endarterectomy” .

Autors: Díaz-Duran C, Clará A, Roig L, Ruiz-Carmona C, Mellado M, Elosua R.

Annals of Vascular Surgery, 2018;50:225-230.

Article 2:

“ Disease progression in the contralateral carotid artery is still common after endarterectomy” .

Autors: Diaz-Duran C, Clará A, Roig L, Ruiz-Carmona C, Mellado M, Elosua R.

Annals of Vascular Surgery, 2018;50:225-230.

Article 2:

“ Disease progression in the contralateral carotid artery is still common after endarterectomy” .

Autors: Diaz-Duran C, Clará A, Roig L, Ruiz-Carmona C, Mellado M, Elosua R.

Annals of Vascular Surgery, 2018;50:225-230.

Article 2:

“ Disease progression in the contralateral carotid artery is still common after endarterectomy” .

Autors: Diaz-Duran C, Clará A, Roig L, Ruiz-Carmona C, Mellado M, Elosua R.

Annals of Vascular Surgery, 2018;50:225-230.

6. DISCUSSIÓ GENERAL

6.1. Determinar la supervivència a llarg termini del pacient intervingut d'EA carotídia i identificar les variables clíniques preoperatòries predictives de supervivència en una població mediterrània amb baixa incidència de malaltia cardiovascular (Objectius 1 i 2).

Les taxes de mortalitat a 5 anys dels pacients intervinguts d'EA carotídia que apareixen a la literatura, la qual correspon majoritàriament als Estats Units i al nord d'Europa, estan entre el 3.8% i el 18% (97–100). Aquesta xifra és discretament inferior a l'observada en la nostra cohort de pacients, que és del 19%. Per entendre per què la supervivència dels nostres pacients, que pertanyen a una zona amb baixa incidència de malaltia cardiovascular (101,102), se situa al límit inferior de la publicada a la literatura, se n'han estudiat les característiques demogràfiques i clíniques, les principals causes de mort a llarg termini i els factors de risc associats a aquesta supervivència. El resum d'aquesta avaluació és que els nostres pacients presenten una edat mitjana i un percentatge de MPOC similar però tenen menys antecedent de malaltia cardiovascular i més mortalitat de causa neoplàsica.

Durant l'última dècada, diversos estudis ja han identificat algunes de les variables preoperatòries relacionades amb la supervivència a llarg termini de pacients sotmesos a una EA carotídia. Entre elles, les que més freqüentment s'hi han associat han estat l'edat avançada, la cardiopatia isquèmica, la MPOC, la IRC i la diabetis (97–100). Especialment, la MPOC i el tractament amb diàlisi que han mostrat tenir-hi una relació forta. En el nostre estudi, la MPOC semblava estar relacionada amb la supervivència a l'anàlisi bivariat, però aquesta relació no va poder ser confirmada a l'anàlisi multivariat a pesar de que la prevalença d'aquest factor entre els subjectes del nostre estudi no va diferir del reportat en d'altres (18% *vs* 13-27%).

Per altra banda, molt pocs pacients en diàlisi van ser sotmesos a cirurgia a la nostra institució, fet que ja de per si podria justificar que no s'hagués trobat una associació significativa amb aquest factor. No obstant, crida l'atenció que ni tan sols els nivells preoperatoris de creatinina s'hagin associat a la supervivència entre els nostres pacients ja que en la majoria de *scores* publicats l'empitjorament de funció renal (FGE < 30/60, nivells creatinina > 1.5 o tractament en diàlisi) constitueix el paràmetre que puntua més en el total del model.

Pel que fa a la malaltia coronària, i en relació a la hipòtesi inicial d'aquesta tesi, el percentatge de malalts amb antecedent de malaltia coronària en el preoperatori va ser inferior als que són publicats en estudis similars (98,103,104). A més a més, en el nostre grup es va registrar una incidència més baixa d'esdeveniments cardiovasculars durant el seguiment en comparació amb els estudis citats (97–100) el que es va traduir, com havíem pressuposat, en una menor mortalitat de causa cardíaca (22.6%).

D'altra banda, un valor d'hemoglobina baix a l'analítica preoperatòria sí va mostrar estar fortament relacionat amb la supervivència a llarg termini. Aquest és el primer estudi en que tinguem constància que es registra aquesta relació en els pacients intervinguts de cirurgia carotídia. Prèviament l'impacte de xifres d'hemoglobina baixes en la supervivència ja havia estat descrita per pacients intervinguts de cirurgia cardíaca (105–107), sobretot en pacients d'edat avançada. L'anèmia també s'ha relacionat amb un increment del risc d'esdeveniments adversos d'origen cardíac i de la mortalitat postoperatòria en pacients intervinguts de cirurgia no cardíaca, incloent una varietat de cirurgies arterials (108–112). Tot i això, una relació entre anèmia preoperatòria i mortalitat a llarg termini només ha sigut establerta per Straten (112) en cirurgia cardíaca. Així, tenint en compte els nostres resultats es pot sospitar que un valor d'hemoglobina

baix en el preoperatori podria traduir un estat de fragilitat, malnutrició, malignitat oculta o algun tipus de procés inflamatori crònic en els pacients intervinguts que justifiqui aquesta història natural.

En contraposició a estudis previs, el càncer va ser la principal causa de mortalitat tardana en la nostra cohort de pacients. Aquest fet, sumat a la forta relació del valor d'hemoglobina preoperatòria amb la supervivència a llarg termini, va fer plantejar-nos la possibilitat de l'existència d'una neoplàsia oculta en els nostres pacients intervinguts al moment de ser operats. No obstant, en contra d'aquesta hipòtesi, trobem que el valor d'hemoglobina preoperatòria es va relacionar tant amb la mortalitat relacionada amb càncer com la que no s'hi relacionava. A més a més, el lapse de temps entre la cirurgia i la neoplàsia letal va ser llarg, per tant, fa poc probable la seva existència en el moment de la intervenció. Altrament, ni l'antecedent de càncer en el preoperatori ni la recurrència de neoplàsies ja conegudes abans de la cirurgia varen contribuir de forma significativa en la mortalitat tardana. És per això que creiem essencial ampliar la recerca per estudiar de forma prospectiva la influència de l'anèmia en la mortalitat tardana en els pacients sotmesos a EA carotídia.

Del conjunt de variables predictives de supervivència, alguns autors han tractat de definir un *score* (97,98,104,113,114) que permeti identificar el pacient amb expectatives de supervivència reduïdes a llarg termini, fet que pot ser d'importància cabdal en la indicació de pacients asimptomàtics. Mentre que l'edat hi és present en tots els models, la gran majoria també contenen la MPOC i la IRC, però en cap d'ells s'hi ha inclòs el valor d'hemoglobina. El poder de discriminació dels models predictius publicats oscil·la entre 0.65 i 0.74, xifra en la que es situa el nostre model (0.719, IC 95%: 0.644-0.794). És, en tot cas, un poder de discriminació just i, per tant, es fa del tot necessari valorar nous

marcadors que puguin millorar-lo si s'espera obtenir d'ells una aplicabilitat pràctica de les indicacions de cirurgia.

En resum, la supervivència tardana en els pacients sotmesos a EA carotídia en el nostre entorn no va ser inferior a l'observada prèviament en altres estudis realitzats en àmbits geogràfics amb més incidència de malaltia cardiovascular. Els nostres pacients moren menys per malaltia cardiovascular i més per càncer, pel que no sembla que les expectatives de vida dels pacients del nostre entorn puguin influir, més enllà de l'establert en les guies clíniques, en el procés d'indicació terapèutica. És rellevant l'impacte negatiu d'un valor d'hemoglobina baix en la supervivència tardana. Són necessaris nous estudis que permetin valorar si la correcció preoperatòria d'aquesta pot influir en els resultats a llarg termini.

6.2. Determinar la taxa de progressió de l'estenosi carotídia contralateral a una caròtida ja operada en la darrera dècada (Objectiu 3).

La hipòtesi que es va establir per aquest estudi va ser que les taxes actuals de progressió de la caròtida contralateral després d'una EA carotídia podrien ser inferiors a les publicades anteriorment com a conseqüència de la progressiva implementació de millores en la prescripció de tractaments antiagregants i estatines. Pel que fa a les taxes de progressió observades, el nostre estudi suggereix que aquestes no s'han modificat en la darrera dècada respecte a les que s'havien publicat prèviament. En relació amb si actualment les taxes de prescripció d'antiagregants i estatines entre els pacients intervinguts és superior, malauradament no es pot saber perquè els estudis previs de progressió de l'EC no aporten aquesta informació. Tot i així, existeixen diversos estudis publicats fa més de 10 anys en el camp de la cirurgia vascular, en els quals sí s'especifica aquest percentatge de pacients en tractament mèdic correcte, i que ens permeten afirmar

que efectivament ha existit un increment en la prescripció d'aquests medicaments.

En primer lloc, a l'estudi StARRS (115) publicat al 2005 i centrat en l'efecte de les estatines sobre les complicacions cardíques en el postoperatori immediat de pacients sotmesos a cirurgia arterial perifèrica, destaca que de forma basal només el 42% dels pacients a l'inici de l'estudi rebien tractament amb hipolipemiants, el 52% amb AAS i el 45.8% amb IECA. De forma similar Mc Girt et al (116) i Kennedy et al (117) van estudiar l'efecte de les estatines en esdeveniments adversos postoperatoris i mortalitat després d'una EA carotídia. Els dos estudis, publicats el 2005, mostren una taxa de pacients sota tractament hipolipemiant inferior al 50% (42% i 40.3% respectivament). Finalment, l'ACST-1, que va aleatoritzar pacients des del 1993 al 2003 i els va seguir fins l'any 2007, va mostrar un increment al llarg dels anys en la taxa de prescripció de medicació antihipertensiva i estatines, que va passar del 50% al gairebé 90% i del 10% a més del 80% respectivament. A més a més, en un subanàlisi dels pacients d'aquest estudi sotmesos inicialment a cirurgia es va veure que mantenien el mateix benefici a llarg termini que aquells que estaven en tractament amb estatines (10).

Tot i que la majoria dels nostres pacients rebien un tractament mèdic adequat abans de la cirurgia, el nostre estudi demostra que la taxa de progressió actual de l'ateromatosi en la caròtida contralateral a una d'intervinguda és similar a la reportada fa més d'una dècada a la literatura. AbuRhama (10) va publicar els resultats del seguiment de dos assaigs clínics aleatoritzats que comparaven el tancament primari amb el tancament amb pedaç en l'EA carotídia, seguint els pacients clínicament i per ecografia. Després d'un seguiment mig de 4.1 anys, 1 de cada 4 pacients va mostrar progressió de l'estenosi carotídia contralateral a l'operada. Raman (119) va publicar una taxa anual de progressió d'ECC després d'una EA carotídia del 8.3% i Ballota (120) del 26.5% a 4 anys de seguiment mig. Els dos estudis varen tenir en consideració la progressió quan l'estenosi

va incrementar de < 50% a >50% o del 50-69% a una categoria superior (70-99% o oclusió). Finalment, Martin-Conejero (121) va publicar unes taxes lliures de progressió del 89.1% i 79% a 1 i 4 anys respectivament. Així, malgrat hi hagi una falta de consens a l'hora de definir ecogràficament el terme de progressió en l'estenosi carotídia contralateral, els nostres resultats no s'allunyen d'aquestes xifres, més enllà dels criteris utilitzats.

La majoria de guies de pràctica clínica sobre el maneig dels pacients amb estenosi carotídia recomana el tractament amb estatines, tant per la prevenció primària com secundària (12). Aquesta recomanació és fruit de diversos estudis que han demostrat el seu benefici en la reducció de la morbiditat i mortalitat cardiovascular i la supervivència. Més enllà de l'efecte hipolipemiant, a les estatines se les coneix un component pleiotròpic i antiinflamatori, efectes que podrien participar en frenar la progressió de la placa ateromatosa, estabilitzar-la o fins i tot reduir-ne la mida.

Tot i així, recentment s'ha generat controvèrsia entorn l'ús rutinari d'estatines, de manera que no tots els estudis recolzen el paper d'aquest medicament per a disminuir la progressió de la malaltia ateromatosa i les seves conseqüències. Abu Rhama (122) va estudiar l'efecte a curt i llarg termini de les estatines després d'una EA carotídia. Va concloure que la medicació en qüestió aconsegueix reduir la taxa d'ictus i de mortalitat però no la taxa de restenosi. Recolzant els nostres resultats, Avgerinos (123) no va trobar associació entre les estatines i la progressió d'ECC o restenosi ipsilateral després d'una EA carotídia. També Hegland (124) va examinar l'efecte del tractament amb estatines i progressió ateromatosa a 363 artèries caròtida amb < 40% d'estenosi. A pesar d'advertir una regressió en el grup amb l'EC més lleu, no va corroborar-se en pacients amb EC severa. Tots aquests estudis suggereixen que a certs estadis de la malaltia, les estatines

podrien perdre el seu efecte beneficiós.

El tractament antiagregant no ha estat tant en el centre d'atenció com la medicació hipolipemiant pel que fa a la progressió d'estenosi carotídia. Tot i així, el seu ús s'ha incrementat clarament al llarg dels anys, de tal manera que s'ha acabat generalitzant la seva prescripció en els pacients sotmesos a EA carotídia. Tanmateix, Conrad (15) va publicar un estudi prospectiu en el que l'aspirina va relacionar-se amb taxes més altes de progressió de la malaltia en pacients amb estenosi carotídia asimptomàtica. En el mateix sentit, Hicks (125) ha senyalat recentment que el tractament amb doble antiagregants plaquetaris era un factor de risc de progressió en pacients amb estenosi carotídia moderada i asimptomàtica. Malgrat que no s'ha trobat una explicació coherent a aquestes troballes, en el nostre estudi el tractament amb medicació antiagregant no s'ha relacionat amb la progressió de la malaltia ECC després d'una EA carotídia.

Resumint, les taxes de progressió d'una estenosi carotídia contralateral a una d'intervinguda són similars a les publicades fa més d'una dècada. A pesar de que s'hagin optimitzat i intensificat les pautes del tractament mèdic en pacients amb estenosi carotídia, això no ha comportat una disminució de la taxa de progressió actual de l'ECC, pel que s'hauran de mantenir les pautes de control vigents fins l'actualitat.

Els estudis que conformen aquesta tesi doctoral no estan exempts de limitacions que es volen posar de manifest. En primer lloc, el seu caràcter retrospectiu, el qual, entre d'altres, ha limitat el nombre de variables que podien ser relacionades amb la supervivència tardana o la progressió de l'EC contralateral, i en aquelles en que sí va ser possible no s'ha pogut profunditzar l'estudi en el desitjable. En segon lloc, malgrat la taxa

d'esdeveniments sembli suficientment alta, la magnitud de la nostra població d'estudi pot haver afectat el poder d'avaluar de forma adequada la influència de diversos factors de risc amb la supervivència o progressió d'EC, especialment aquells amb baixa prevalença, com la condició ASA-IV. En tercer lloc, no s'ha pogut aportar informació sobre els pacients amb estenosi carotídia asimptomàtica tractats de forma mèdica o d'aquells sotmesos a tractament endovascular en el mateix període, fet que pot haver esbiaixat els resultats. En quart lloc, algunes pèrdues de seguiment o de desconeixement de la causa de mort poden haver influït, encara que molt limitadament, en els resultats. En cinquè lloc, a l'hora de determinar el grau d'estenosi carotídia, a pesar de que tots els examinadors estaven degudament certificats per a les exploracions realitzades i els criteris utilitzats validats, la valoració final no està exempta d'un component subjectiu, particularment en estadis lleus i mig de l' EC. A més a més, però igualment a altres estudis, la progressió d'estenosi no va poder ser demostrada mitjançant la realització de proves objectives com una aTAC o una aRMN, d'altra banda no indicades en la pràctica clínica habitual llevat de que la progressió arribi a un rang quirúrgic. Finalment, és obvi que la recollida de dades pertany a un sol centre hospitalari i per tant, els resultats podrien no ser extrapolables a tota una regió considerada de baixa incidència de malaltia cardiovascular, fent que els resultats obtinguts s'hagin d'interpretar amb cautela.

7. CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

I. La taxa de supervivència dels pacients sotmesos a d'endoarteriectomia carotídia al nostre estudi es de 81% a 5 anys. Aquesta xifra se situa en el límit inferior de l'estimada en estudis previs malgrat pertànyer a una població amb baixa incidència de malaltia coronària.

II. L'edat, l'anèmia preoperatòria i la condició ASA-IV són predictors de mala supervivència en el pacient intervingut d'endoarteriectomia carotídia i conformen un model de predicció de supervivència amb un bon poder de discriminació.

III. La taxa lliure de progressió d'una estenosi carotídia contralateral a una d'intervinguda durant la darrera dècada és del 68.6% a 5 anys per a qualsevol tipus de progressió i del 90.1% per a una progressió a més del 70%. Aquestes xifres corresponen a pacients que reben un tractament optimitzat amb estatines i antiagregants i no suposen una millora respecte a les taxes de progressió publicades en períodes anteriors.

8. FUTURS PROJECES

8.1. Influència dels biomarcadors d'inflamació en la supervivència dels pacients intervinguts d'EA carotídia.

Estudis previs indiquen que la resposta inflamatòria sistèmica s'associa a canvis en la supervivència de pacients amb malalties cardiovasculars i càncer. Per avaluar aquesta resposta inflamatòria, existeixen diversos biomarcadors que tradueixen un estat inflamatori (elevació de neutròfils) i d'estrès fisiològic (depleció limfocitària), entre els que es troben l'índex neutròfil-limfòcit (NLR), plaqueta-limfòcit (PLR), limfòcit-monòcit (LMR) i l'índex d'immuno-inflamació sistèmica (SII). Aquests índexs s'han relacionat amb pitjors taxes de supervivència en pacients amb càncer (126,127), malalties cardiovasculars (128,129) i altres malalties cròniques com la MPOC (130). Fins i tot, s'han relacionat amb la mortalitat general en pacients quirúrgics i d'edat avançada. Fins on sabem, però, encara no s'ha avaluat clarament la relació que aquests puguin tenir amb el pronòstic dels pacients intervinguts de cirurgia carotídia (131).

La relació d'aquests biomarcadors amb la supervivència tardana després d'una EA carotídia va ser valorada en la població de pacients intervinguts des de 2005 al 2018. Amb una població d'estudi de 411 pacients (edat mitjana 70 anys; 21.7% dones; simptomàtics ipsilaterals 51.3%) es van detectar unes taxes de supervivència global de 97.6%, 79.8% i 52% a 1, 5 i 10 anys respectivament (seguiment mig de 6 anys).

La supervivència a llarg termini es va associar amb el valor d'hemoglobina (HR= 0.77, IC 95%: 0.70-0.85, $p < 0.001$), l'edat (HR = 1.05, IC 95%: 1.03-1.07, $p < 0.001$), malaltia arterial perifèrica (HR=1.65, IC 95%: 1.2-2.3, $p=0.004$) i l'antecedent de simptomatologia ipsilateral (HR=1.41, IC 95%: 1-1.9, $p=0.05$). El poder de discriminació d'aquest model (estadístic C) va ser de 0.685.

L'anàlisi mitjançant *penalized smoothing spline* va mostrar una relació lineal entre supervivència i NLR ($p < 0.001$) i SIII ($p < 0.001$), i una relació no lineal amb PLR ($p = 0.014$) i LMR ($p = 0.013$), havent-se d'establir punts de tall a PLR=100 i LMR=5. Un cop ajustades les relacions per factors de confusió, van mostrar una associació independent amb supervivència a llarg termini el NLR (HR=1.14, $p < 0.02$), un PLR ≤ 100 (HR=0.98, $p = 0.002$), PLR > 100 (HR=1.007, $p < 0.001$) i el SIII (HR: 1.001, $p < 0.001$). L'addició d'aquests paràmetres al model de supervivència inicial van millorar el poder de discriminació (estadístic C) a 0.696 (NLR), 0.711 (PLR < 100), 0.695 (PLR > 100) i 0.698 (SIII), respectivament.

8.2. Model de supervivència a 5 anys del pacient intervingut d'EA carotídia

Donat el llindar de 5 anys d'esperança de vida que es planteja a les guies de l'ESVS per a que un pacient pugui ser candidat a EA carotídia i tenint en compte l'elevat seguiment clínic de la cohort de pacients intervinguts a la nostra institució, un pas següent consistirà en estudiar el grup de pacients que tenen un mínim de 5 anys de seguiment i establir el model predictiu de supervivència a aquesta data, analitzant si del mateix se'n poden derivar conseqüències pràctiques en la decisió terapèutica.

8.3. Avaluació del tractament de l'anèmia preoperatòria en el pacient sotmès a EA carotídia

Degut a la forta associació del valor d'hemoglobina i la supervivència a llarg termini en els estudis realitzats, una futura línia d'investigació plausible i fins i tot necessària, és avaluar el paper de la correcció de l'anèmia en aquells malalts en que es confirmi aquesta condició en l'anàlisi preoperatòria i puguin ser tributaris de correcció d'aquesta mitjançant tractament específic.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Truelsen T, Piechowski-Jóźwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: A review of available data. *Eur J Neurol.* 2006;13(6):581–98.
2. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Press Medicale.* 2016;45(12):391–8.
3. Vega T, Zurriaga O, Ramos JM, Gil M, Álamo R, Lozano JE, et al. Stroke in Spain: Epidemiologic Incidence and Patterns; A Health Sentinel Network Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18(1):11–6.
4. Alvarez-Sabín J, Quintana M, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Mar J, Gonzalez-Rojas N, et al. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *Eur J Heal Econ.* 2017;18(4):449–58.
5. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya 2013. Avanç de resultats. 2015.
6. Sánchez-Larsen, García-García J, Ayo-Martín O, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Has the aetiology of ischaemic stroke changed in the past decades? Analysis and comparison of data from current and historical stroke databases. *Neurologia.* 2018;33(6):369–77.
7. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Surgical results in 1415 patients. *Stroke.* 1999;30(9):1751–8.
8. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA.* 1995;273(18):1421–8.
9. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. European Carotid Surgery Trial (ECST) European. *Lancet.* 1998;351(9113):1379-1383.
10. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year

- stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): A multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9746):1074–84.
11. Abbott AL, Paraskevas KI, Kakkos SK, Golledge J, Eckstein HH, Diaz-Sandoval LJ, et al. Systematic Review of Guidelines for the Management of Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke*. 2015;46(11):3288–301.
 12. Naylor A.R., Ricco J.B., de Borst G.J., Debus S., de Haro J., Halliday A., et al. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(1):142.
 13. Van Lammeren GW, Catanzariti LM, Peelen LM, de Vries J-PPM, de Kleijn DP V, Moll FL, et al. Clinical prediction rule to estimate the absolute 3-year risk of major cardiovascular events after carotid endarterectomy. *Stroke*. 2012;43(5):1273–8.
 14. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: Results of a systematic review and analysis. *Stroke*. 2009; 40(10):573-583.
 15. Conrad MF, Boulom V, Baloum V, Mukhopadhyay S, Garg A, Patel VI, et al. Progression of asymptomatic carotid stenosis despite optimal medical therapy. *J Vasc Surg*. 2013;58(1):128-35.
 16. Viles JF, Fuster V, Badimón JJ. Enfermedad aterotrombótica. Bases generales. A: Vaquero F, Clará A, editores. *Tratado de enfermedades vasculares*. Vol 1 Barcelona: Viguera; 2006.p355-65.
 17. K. P. Pathophysiology and medical treatment of carotid artery stenosis. *Int J Angiol*. 2014;24(3):158–72.
 18. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of

- endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1149–60.
19. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(10):1161–78.
20. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: Evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation.* 2001;103(7):934–40.
21. Harloff A. Carotid Plaque Hemodynamics. *Interv Neurol.* 2012;1(1):44–54.
22. Chiu JJ, Chien C. Effects of Disturbed Flow on Vascular Endothelium: Pathophysiological Basis and Clinical Perspectives Jeng-Jiann. *Physiol rev.* 2011;91(1).
23. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Investig.* 2005;85(1):9–23.
24. Heo K-S, Fujiwara K, Abe J. Shear Stress and Atherosclerosis. *Mol Cells.* 2014;37(6):435–40.
25. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RKT, Meldrum HE, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal- carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2000;342(23):1693–700.
26. Longstreth WT, Bernick C, Fitzpatrick A, Cushman M, Knepper L, Lima J, et al. Frequency and predictors of stroke death in 5,888 participants in the Cardiovascular Health Study. *Neurology.* 2001;56(3):368–75.
27. Hollenhorst RW. Significance of Bright Plaques in the Retinal Arterioles. *JAMA J Am Med Assoc.* 1961;178(1):23–9.
28. Graff-Radford J, Boes CJ, Brown RD. History of Hollenhorst Plaques. *Stroke.* 2015;46(4):e82–4.
29. Love BB, Bendixen BH. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993;24(1):35–41.

30. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. Stroke. Diagnosis and therapeutic management of cerebrovascular disease | Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(7):753–69.
31. Bogousslavsky J, Melle G Van, Regli F, Recorded D. Original Contributions The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1,000 Consecutive Patients With First Stroke. *Stroke*. 1988; 19(9):1083-92.
32. Carrera E, Maeder-Ingvar M, Rossetti AO, Devuyst G, Bogousslavsky J. Trends in risk factors, patterns and causes in hospitalized strokes over 25 years: The Lausanne Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(1):97–103.
33. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1415–25.
34. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*. 2003;34(2):514–23.
35. Bladin CF, Chambers BR. Clinical features, pathogenesis, and computed tomographic characteristics of internal watershed infarction. *Stroke*. 1993;24(12):1925–32.
36. Bladin CF, Chambers BR. Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke*. 1994;25(11):2179–82.
37. De Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O’Leary DH, et al. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: Identification of high-risk groups. *Stroke*. 2014;45(8):2366–71.
38. Högberg D, Björck M, Mani K, Svensjö S, Wanhainen A. Five Year Outcomes in Men Screened for Carotid Artery Stenosis at 65 Years of Age: A Population Based Cohort Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(6):759-766.

39. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989;298(6676):789–94.
40. Lee C Do, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke*. 2003;34(10):2475–81.
41. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: Meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010;41(5):418–26.
42. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–72.
43. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2010;2545-59.
44. Castilla Guerra L, Hernández MDJ, Moreno MDCF. Statins and stroke: Beyond the reduction in cholesterol. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2008;20(6):239–46.
45. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular Effects of Statins in Stroke. *Stroke*. 1997;28(11):2315–20.
46. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549–59.
47. C Baigent, A Keech, PM Kearney, L Blackwell, G Buck, C Pollicino, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–78.
48. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(1):CD004816.

49. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *The Lancet*. 2009;8(5):453–63.
50. Tahara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K, et al. Simvastatin Attenuates Plaque Inflammation. Evaluation by Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1825–31.
51. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
52. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001–9.
53. Simes J, Simes RJ, Hunt D, Kirby A, Tonkin A, Keech A, et al. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: The LIPID trial follow-up. *Lancet*. 2002;359(9315):1379–87.
54. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425–35.
55. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149–58.
56. Neil HAW, DeMicco DA, Luo D, Betteridge DJ, Colhoun HM, Durrington PN, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization:

- Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2378–84.
57. Casas JP, Taylor FC, Ward KJ, Burke M, Moore T, Smith GD, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease: caution required. *J Epidemiol Community Heal*. 2009;63(Suppl 2):85–85.
58. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–207.
59. Yusuf S. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000 20;342(3):145–53.
60. Liebson PR, Amsterdam EA. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET): Implications for reduced cardiovascular risk. *Prev Cardiol*. 2009;12(1):43–50.
61. Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*. 2002 Jan 12;324(7329):71–86.
62. Côté R, Battista RN, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med*. 1995;123(9):649–55.
63. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):663–71.
64. Park JM, Kang K, Cho YJ, Hong KS, Lee KB, Park TH, et al. Comparative Effectiveness of Prestroke Aspirin on Stroke Severity and Outcome. *Ann Neurol*.

- 2016;79(4):560–8.
65. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the stroke council and the council on clinical cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation*. 2003;108(10):1278–90.
66. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RAC, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k5108.
67. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11–9.
68. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):46–110.
69. Jan AL. European stroke prevention study. *Stroke*. 1990;21(8):1122–30.
70. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(12):1044–54.
71. Diener PHC, Bogousslavsky PJ, Brass PLM, Cimminiello PC, Csiba PL, Kaste PM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331–7.

72. ESPRIT Study Group, Halkes PHA, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9523):1665–73.
73. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706–17.
74. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: The clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111(17):2233–40.
75. Dinis A. Celebration of the 50th anniversary of endarterectomy : the operation of Joa o Cid dos Santos. *Cardiovasc Surg*. 1997;5(4):354–60.
76. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart J*. 2009;30(22): 2693–704.
77. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):985–97.
78. Alvarez B, Matas M, Ribo M, Maeso J, Yugueros X, Alvarez-Sabin J. Transcervical carotid stenting with flow reversal is a safe technique for high-risk patients older than 70 years. *J Vasc Surg*. 2012;55(4):978–84.
79. Alvarez B, Ribo M, Maeso J, Quintana M, Alvarez-Sabin J, Matas M. Transcervical carotid stenting with flow reversal is safe in octogenarians: A preliminary safety study. *J Vasc Surg*. 2008;47(1):96–100.

80. Matas M, Alvarez B, Ribo M, Molina C, Maeso J, Alvarez-Sabin J. Transcervical carotid stenting with flow reversal protection: Experience in high-risk patients. *J Vasc Surg.* 2007;46(1):49–54.
81. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet.* 2003;361(9352):107–16.
82. Naylor AR, Rothwell PM, Bell PRF. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26(2):115–29.
83. Hertzner NR. An updated review of current concepts in the management of carotid stenosis. Vol. 2, F1000 Medicine Reports. Faculty of 1000 Ltd; 2010.
84. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG. The carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial (CREST): Stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. In: *Stroke.* 2010.
85. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2016 Mar 17;374(11):1011–20.
86. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/Death Rates Following Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Contemporary Administrative Dataset Registries: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(1):3–12.
87. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines P a., Beard JD, et al. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet*

- Neurol. 2009;8:898–907.
88. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):885–92.
89. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2006;368(9543):1239–47.
90. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;(9):CD000515.
91. Morris DR, Ayabe K, Inoue T, Sakai N, Bulbulia R, Halliday A, et al. Evidence-Based Carotid Interventions for Stroke Prevention: State-of-the-art Review. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24:0–000.
92. ACST-2 Collaborative Group, Halliday A, Bulbulia R, Gray W, Naughten A, den Hartog A, et al. Status update and interim results from the asymptomatic carotid surgery trial-2 (ACST-2). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(5):510–8.
93. Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: Temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(3):163–73.
94. Roth SM, Back MR, Bandyk DF, Avino AJ, Riley V, Johnson BL. A rational algorithm for duplex scan surveillance after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 1999;30(3):453–60.
95. Raman KG, Layne S, Makaroun MS, Kelley ME, Rhee RY, Tzeng E, et al. Disease progression in contralateral carotid artery is common after endarterectomy. *J Vasc*

- Surg. 2004;39(1):52–7.
96. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov A V, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q.* 2003;19(4):190–8.
97. Wallaert JB, De Martino RR, Finlayson SRG, Walsh DB, Corriere MA, Stone DH, et al. Carotid endarterectomy in asymptomatic patients with limited life expectancy. *Stroke.* 2012;43(7):1781–7.
98. Alcocer F, Mujib M, Lowman B, Patterson MA, Passman MA, Matthews TC, et al. Risk scoring system to predict 3-year survival in patients treated for asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 2013;57(6):1576–80.
99. Woo K, Garg J, Hye RJ, Dilley RB. Contemporary results of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 2010;41(5):975–9.
100. Reed AB, Gaccione P, Belkin M, Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD, et al. Preoperative risk factors for carotid endarterectomy: defining the patient at high risk. *J Vasc Surg [Internet].* 2003;37(6):1191–9.
101. Menotti A, Puddu PE. Coronary heart disease differences across Europe: a contribution from the Seven Countries Study. *J Cardiovasc Med.* 2013;14(11):767–72.
102. Sternbergh WC, Money SR. Influence of preoperative risk factors on outcome after carotid endarterectomy. *Ochsner J.* 2003;5(1):24–30.
103. Keyhani S, Madden E, Cheng EM, Bravata DM, Halm E, Austin PC, et al. Risk Prediction Tools to Improve Patient Selection for Carotid Endarterectomy among Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis. *JAMA Surg.* 2019;154(4) 336–44.
104. Conrad MF, Kang J, Mukhopadhyay S, Patel VI, LaMuraglia GM, Cambria RP. A risk prediction model for determining appropriateness of CEA in patients with

- asymptomatic carotid artery stenosis. *Ann Surg.* 2013;258(4): 534–8.
105. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2007;116(5):471–9.
106. Ranucci M, Di Dedda U, Castelvechchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Impact of preoperative anemia on outcome in adult cardiac surgery: A propensity-matched analysis. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(4):1134–41.
107. Cladellas M, Bruguera J, Comín J, Vila J, De Jaime E, Martí J, et al. Clinical research Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement? *Eur Heart J.* 2006;27(9):1093–1099.
108. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Med Assoc.* 2007;297(22):2481–8.
109. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9800):1396–407.
110. Saager L, Turan A, Reynolds LF, Dalton JE, Mascha EJ, Kurz A. The association between preoperative anemia and 30-day mortality and morbidity in noncardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2013;117(4):909–15.
111. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2014; 113(3): 416-23
112. van Straten AHM, Hamad MAS, van Zundert AJ, Martens EJ, Schönberger JPAM, de Wolf AM. Preoperative hemoglobin level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: a comparison with the matched general population. *Circulation.* 2009;120(2):118–25.

113. Morales-Gisbert SM, Zaragoza García JM, Plaza Martínez Á, Gómez Palonés FJ, Ortiz-Monzón E. Development of an individualized scoring system to predict mid-term survival after carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Surg.* 2017;58(4):535–42.
114. Carmo M, Barbetta I, Bissacco D, Trimarchi S, Catanese V, Bonzini M, et al. Development and validation of a score to predict life expectancy after carotid endarterectomy in asymptomatic patients. 2018;67(1):175-182.
115. O’Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, Ryan J, Mosby C, Ioannidis JPA, et al. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):336–42.
116. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, Woodworth GF, Coon A, Jain S, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2005;42(5):829–36.
117. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, Ghali WA, Feasby TE. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke.* 2005;36(10):2072–6.
118. AbuRahma AF, Cook CC, Metz MJ, Wulu JT, Bartolucci A. Natural history of carotid artery stenosis contralateral to endarterectomy: Results from two randomized prospective trials. *J Vasc Surg.* 2003;38(6):1154–60.
119. Raman KG, Layne S, Makaroun MS, Kelley ME, Rhee RY, Tzeng E, et al. Disease progression in contralateral carotid artery is common after endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2004;39(1):52–7.
120. Ballotta E, Da Giau G, Meneghetti G, Barbon B, Militello C, Baracchini C. Progression of atherosclerosis in asymptomatic carotid arteries after contralateral

- endarterectomy: a 10-year prospective study. *J Vasc Surg.* 2007;45(3):516–22.
121. Martin-Conejero A, Reina-Gutierrez T, Serrano-Hernando FJ, Sanchez-Hervas L, Blanco-Cañibano E, Ponce-Cano AI, et al. Disease progression in the contralateral carotid artery after endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2005;19(5):662–8.
122. Aburahma AF, Srivastava M, Stone PA, Richmond BK, Aburahma Z, Jackson W, et al. Effect of statins on early and late clinical outcomes of carotid endarterectomy and the rate of post-carotid endarterectomy restenosis. *Journal of the American College of Surgeons.* 2015; 220(4):481-7.
123. Avgerinos ED, Go C, Ling J, Naddaf A, Steinmetz A, Abou Ali AN, et al. Carotid artery disease progression and related neurologic events after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2016; 64(2):354–60.
124. Hegland O, Kurz MW, Munk PS, Larsen JP. The effect of statin therapy on the progression of carotid artery stenosis in relation to stenosis severity. *Acta Neurol Scand.* 2010;121(1):11–5.
125. Hicks CW, Talbott K, Canner JK. Risk of disease progression in patients with moderate asymptomatic carotid artery stenosis: implications of tobacco use and dual antiplatelet therapy. *Ann Vasc Surg.* 2015;29:1-8 .
126. Moon G, Noh H, Cho I-J, Lee J, Han A. Prediction of late recurrence in patients with breast cancer: elevated neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) at 5 years after diagnosis and late recurrence. *Breast Cancer.* 2020;27(1):54–61.
127. Ethier J-L, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):2.
128. Dentali F, Nigro O, Squizzato A, Gianni M, Zuretti F, Grandi AM, et al. Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature.

- Int J Cardiol. 2018;266:31–7.
129. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysohoou C, Nomikos T, et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA study. *Rev Diabet Stud.* 2007;4(2):98–104.
130. Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, Mangoni AA, Zinellu E, Pirina P, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in copd: Recent evidence and future perspectives. *Eur Respir Rev.* 2018;27(147).
131. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vasc Endovascular Surg.* 2011;45(3):227–31.