



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A RECURRENCIA DE ESTENOSIS POSTERIOR A
ANGIOPLASTIA Y COLOCACIÓN DE STENT CAROTÍDEO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA DE MARZO DEL 2015 A FEBRERO DEL 2018**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA

PRESENTA

DR. DANNY MOISÉS BARRIENTOS IMÁN

CO - AUTORES

DR. JORGE BALDERRAMA BAÑARES
DRA. YOLANDA ABURTO MURRIETA
DRA. LILIANA ESCOBAR PEREZ
DR. ANTONIO ARAUZ GONGORA
DRA. DIANA KATHERINE MANTILLA BARBOSA
DR. ANGLEL LEE

TUTOR DE TESIS

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS

Ciudad de México, julio 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE TERAPIA ENDOVASCULAR
NEUROLÓGICA

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS
TUTOR DE TESIS

DEDICATORIA

A mi esposa Yesenia, el amor de mi vida

A Sebastian y Gerard, nuestros amados hijos

INDICE

1. INTRODUCCION.....	6
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
1.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.....	6
1.3. JUSTIFICACION.....	8
2. MARCO TEORICO.....	8
3. METODOLOGIA.....	18
3.1. CRITERIOS DE INCLUSION.....	18
3.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.....	18
3.3. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES.....	19
3.4. ANALISIS ESTADISTICO.....	21
3.5. CONSIDERACIONES ETICAS.....	22
3.6. CONSIDERACIONES FINANCIERAS.....	23
4. RESULTADOS.....	23
5. DISCUSION.....	34
6. CONCLUSIONES.....	37
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	38
8. AGRADECIMIENTOS.....	44

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN

Fundamento teórico: La enfermedad cerebrovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte y discapacidad. El infarto cerebral representa cerca del 80% de todos los casos. La estenosis de la arteria carótida (EAC) es una de las principales causas de esta enfermedad. El tratamiento endovascular mediante angioplastia y colocación de stent carotídeo (ASC) tiene indicación segura y creciente para el tratamiento de esta patología. La recurrencia de estenosis posterior a este procedimiento es motivo de gran interés. **Objetivo:** Se determinó la incidencia y factores asociados a la recurrencia de estenosis posterior a ASC. **Metodología:** El presente trabajo es un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva. **Resultados:** El promedio de edad fue de 68 años, el 30.8% de los pacientes fueron de sexo femenino. El principal factor de riesgo encontrado fue la hipertensión arterial (92%). La incidencia de recurrencia de estenosis $\geq 50\%$ fue del 26.9% y $\geq 70\%$ fue del 11.5%. En el análisis multivariado con regresión de Cox las variables predictoras con asociación significativa al desenlace fueron la edad categorizada con un HR=10.64 (95% IC 1.11-101.7, $p=0.04$), el Rankin modificado de ingreso con un HR=14.13 (95% IC 1.18-169, $p=0.03$) y la apertura del stent con un HR=0.12 (95% IC 0.019-0.84, $p=0.03$) **Conclusiones:** La incidencia de recurrencia de estenosis es similar a los estudios reportados. Los factores de riesgo asociados significativamente a recurrencia de estenosis encontrados en el presente estudio deben ser tomados en cuenta en el manejo integral de los pacientes sometidos a ASC.

Palabras clave: infarto cerebral, estenosis carotídea, angioplastia y colocación de stent carotídeo, recurrencia de estenosis carotídea, ultrasonografía dúplex.

1 INTRODUCCION

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la terapia endovascular mediante la angioplastia y colocación de stent carotídeo (ASC) tiene un rol importante y creciente en el tratamiento de la estenosis de la arteria carótida (EAC), sin embargo, la recurrencia de estenosis posterior a este tratamiento ha sido motivo de gran interés desde los primeros estudios debido a que esta complicación podría influir en el efecto terapéutico a largo plazo. El presente trabajo tuvo como fin fundamental determinar la incidencia y los factores de riesgo asociados a recurrencia de estenosis en pacientes con EAC sintomática y asintomática que fueron sometidos a ASC en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía desde marzo del 2015 a febrero 2018.

OBJETIVOS

Generales

1. Determinar la incidencia de recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC
2. Determinar los factores de riesgo asociados a recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC

Específicos

1. Determinar si los factores de riesgo vasculares son factores de riesgo asociados a recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC
2. Determinar si la enfermedad carotídea sintomática es un factor de riesgo asociado a recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC

3. Determinar si el estado clínico inicial medido por la escala de NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*)¹ y Rankin modificado² son factores de riesgo asociados a recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC
4. Determinar si el lado de la arteria carótida interna (ACI) tratado es un factor de riesgo asociado a recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC
5. Determinar si el grosor de intima media (GIM) es un factor de riesgo asociado a recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC
6. Determinar si el grado de estenosis es un factor de riesgo asociado a recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC
7. Determinar si las características de la placa aterosclerótica son factores de riesgo asociado a recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC
8. Determinar si el tiempo de diagnóstico al tratamiento es un factor de riesgo asociado a recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC
9. Determinar si las características del stent y del procedimiento son factores de riesgo asociados a recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC
10. Determinar si la presencia de hiperplasia neointimal es un factor de riesgo asociado a recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC

11. Determinar si la medicación posterior al procedimiento es un factor de riesgo asociado a recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo en pacientes con EAC

JUSTIFICACIÓN

El conocer la incidencia y los factores de riesgo asociados a la recurrencia de estenosis en pacientes con EAC sometidos a ASC es de gran importancia en la práctica clínica y además contribuye a incrementar el conocimiento científico de esta complicación. La identificación de estos factores de riesgo desde el abordaje inicial permitirá al médico tratante un adecuado control y seguimiento de los mismos con el fin de disminuir o evitar esta complicación en aquellos pacientes sometidos a ASC. Por otro lado, es importante comparar nuestros hallazgos con los reportados en la literatura mundial con el fin de confirmar lo establecido en otros trabajos y contribuir con datos propios investigados en el presente trabajo.

2 MARCO TEORICO

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es la segunda causa de muerte y una de las primeras causas de años perdidos por discapacidad en la mayoría de los países del mundo occidental.^{3, 4} El subtipo mas frecuente de ECV es el infarto cerebral, representando cerca del 80% de todos los casos.^{5, 6} Un aspecto importante relacionado al abordaje integral del infarto cerebral es la determinación de su etiología. De acuerdo al estudio TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) existen cinco tipos etiológicos del infarto cerebral, los cuales son: cardioembólico, aterosclerosis de grandes vasos, oclusión de vasos pequeños, causa inhabitual y causa indeterminada (tabla 1).⁷ Actualmente existen otros

métodos de clasificación etiológica del infarto cerebral como por ejemplo el sistema ASCOD (*A: atherosclerosis; S: small-vessel disease; C: cardiac pathology; O: other causes D: dissection*), es importante resaltar que al igual que la clasificación anterior este sistema también incluye la aterosclerosis de grandes vasos.⁸ Las características de los infartos cerebrales por aterosclerosis de grandes vasos incluye una manifestación clínica de disfunción cortical, una lesión cortical o subcortical mayor de 1.5 cm de diámetro por estudios de neuroimagen y una prueba que demuestre una estenosis significativa principalmente de la arteria carótida interna (tabla 2). Los diferentes estudios de registro de infarto cerebral reportan que la aterosclerosis de grandes vasos representa desde un 17% hasta un 65% de la etiología de esta enfermedad.⁹⁻¹⁷ Siendo la EAC la más representativa de la aterosclerosis de grandes vasos, llegando a representar por sí sola el 8-10% de todos infartos cerebrales.^{18,19}

Tabla1. Clasificación TOAST de los subtipos de Infarto cerebral ⁷
Aterosclerosis de grandes vasos (embolo / trombosis)
Cardioembolismo (alto riesgo/mediano riesgo)
Oclusión de vaso pequeño (lacunar)
Infarto cerebral de otras etiologías
Infarto cerebral de etiología indeterminada
a. Dos o mas causas identificadas
b. Evaluación negativa
c. Evaluación incompleta

Tabla 2. Características de la clasificación TOAST de los subtipos de infarto cerebral ⁷

Subtipos				
Características	Ateroesclerosis de grandes vasos	Cardioembolismo	Oclusión de vaso pequeño	Otras causas
Clínica				
Disfunción cortical o cerebelosa	+	+	-	-/+
Síndrome Lacunar	-	-	+	-/+
Imagen				
Infarto cortical, cerebelosa, de tronco cerebral o subcortical > 1.5 cm	+	+	-	-/+
Infarto subcortical o de tronco cerebral < 1.5 cm	-	-	-	-/+
Pruebas				
Estenosis de arteria carótida interna extracraneal	+	-	-	-/+
Fuente cardiaca de embolismo	-	+	-	-/+
Otras anormalidades en las pruebas	-	-	-	-/+

Actualmente el tratamiento endovascular mediante la ASC tiene indicación como alternativa segura a la endarterectomía en pacientes con EAC sintomática que tienen una tasa baja o media de complicaciones asociadas a la intervención endovascular en los casos de pacientes con obstrucción carotídea mayor al 70% en estudios de imagen no invasiva o mayor al 50% en un estudio de angiografía por catéter o estudios no invasivos con corroboración. ²⁰ El tratamiento endovascular en pacientes con EAC asintomática puede ser considerada en pacientes seleccionados con un grado de estenosis carotídea mayor al 60% en un estudio de angiografía por catéter o mayor al 70% en un estudio de ultrasonografía dúplex

(USD) realizado en un centro validado.²¹ Por otro lado desde el comienzo de los primeros trabajos publicados acerca del tratamiento endovascular para la EAC mediante la ASC^{22,23} hasta los recientes estudios que demuestran la efectividad de esta técnica,²⁴⁻²⁷ siempre hubo gran interés en conocer los aspectos clínicos, radiológicos y características de los dispositivos relacionados a la recurrencia de la estenosis posterior a ASC en estos pacientes.

Epidemiología de la recurrencia de estenosis

Desde los primeros estudios de ASC se incluyeron datos de recurrencia de estenosis debido a que esta complicación tiene gran implicancia en el desenlace futuro de los pacientes, aunque es importante resaltar la gran variabilidad de resultados reportados hasta el momento. Uno de los primeros reportes de recurrencia de estenosis es el de Higashida y colaboradores quienes realizaron un estudio de seguimiento encontrando una recurrencia del 5.9% en 256 pacientes con diagnóstico de estenosis extracraneal severa sometidos a tratamiento endovascular con un seguimiento a 12 meses.²⁸ Otro de los primeros trabajos que brindó información relevante al respecto fue el estudio CAVATAS (*Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study*) que encontró una recurrencia de estenosis del 14% en los pacientes sometidos a ASC comparado con un 4% en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico.²⁴ En el 2003 un análisis retrospectivo reportó un 5.2% de recurrencia de estenosis en pacientes sometidos a ASC, además en este estudio se reportó que el principal factor de riesgo en este grupo de pacientes fue la endarterectomía previa.²⁹ En el 2003 se publicaron los resultados de un registro de pacientes con EAC sometidos a tratamiento endovascular de 29 centros pertenecientes a Asia, Europa y América del norte y del sur, que agrupó un total de 12932 procedimientos pertenecientes a 11243 pacientes, este estudio encontró una

tasa de recurrencia de estenosis del 2.7, 2.6 y 2.4% al 1, 2 y 3 años de seguimiento respectivamente, siendo claramente una frecuencia menor a los estudios antes descritos.³⁰ El seguimiento de los pacientes del ensayo clínico SPACE (*Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy*) reportó una incidencia de 10.7 % de recurrencia de estenosis a 2 años de seguimiento en el grupo de pacientes sometidos a tratamiento endovascular.³¹ En el 2009 se publican los resultados de seguimiento a 5 años del estudio CAVATAS en donde se reportó una incidencia acumulativa del 30.7% para recurrencia de estenosis $\geq 70\%$ y 58.6% de incidencia acumulativa para recurrencia de estenosis $\geq 50\%$.³² Entre los actuales estudios de incidencia de recurrencia de estenosis destaca los resultados desprendidos del ensayo clínico CREST (*Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial*) donde se reportó una incidencia acumulativa del 6.0% en el brazo de pacientes sometidos a tratamiento endovascular, con un seguimiento de 2 años mediante estudios de USD. Es importante destacar que este trabajo recomienda realizar un seguimiento temprano de los pacientes con el fin de determinar la recurrencia de estenosis.³³ En el año 2016 se publicaron los resultados de 10 años de seguimiento del estudio anterior encontrando una incidencia acumulativa del 12.2% de recurrencia de estenosis en el grupo sometido a tratamiento endovascular.²⁷ Por otro lado el seguimiento a 3 años de los pacientes del ensayo clínico EVA-3S (*Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis*) reportó una incidencia acumulativa del 3.3% para recurrencia de estenosis $\geq 70\%$ y 12.5% de incidencia acumulativa para recurrencia de estenosis $\geq 50\%$.³⁴ El seguimiento del estudio ICSS (*International Carotid Stenting Study*) reportó una incidencia acumulativa del 6.9% y 10.8 % al año 1 y 5 de seguimiento respectivamente.³⁵

Tabla 3. Estudios de recurrencia de estenosis posterior a angioplastia y colocación de stent carotídeo.

Autor, año	Tamaño de muestra	Definición de estenosis	Velocidad de PICO sistólica ACI	Incidencia de acuerdo a seguimiento (años)				
				1	2	3	5	10
Higashida, 1995	256	≥ 70 %	No especifican	5.9				
CAVATAS, (2001)	251	≥ 70 %	No especifican	14				
Setacci, (2003)	119	≥ 50 %	No especifican	5.2				
Wholey, (2003)	11243	≥ 70 %	-	2.7				
SPACE, (2008)	541	≥ 70 %	No especifican	10.7				
CAVATAS, (2009)	200	≥ 50 %	> 130 cm/s	58.6				
		≥ 70 %	> 210 cm/s	30.7				
EVA-3S, (2011)	242	≥ 50 %		12.5				
		≥ 70 %	≥ 300 cm/s	3.3				
CREST, (2012)	1086	≥ 70 %	≥ 300 cm/s	6.0				
CREST, (2016)	1086	≥ 70 %	≥ 300 cm/s	12.0				
ICSS, (2015)	737	≥ 70 %	≥ 210 cm/s	6.9		10.8		

Mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo de recurrencia de estenosis

Los conocimientos de la fisiopatología de la recurrencia de estenosis posterior al tratamiento endovascular de la EAC provienen de estudios en modelos experimentales en animales y de estudios de enfermedad coronaria en humanos. La ocurrencia de endotelización después de la injuria inducida por la angioplastia o colocación de stent esta asociada a un proceso de remodelación vascular que puede inducir una respuesta proliferativa que evoluciona a una estenosis del segmento vascular en donde se realizó el tratamiento. Información obtenida por estos estudios demuestran que la recurrencia de estenosis temprana antes del mes del procedimiento esta en relación al grado de injuria inicial del vaso causado por el sobredimensionamiento ocasionado por el balón empleado en la angioplastia o la

colocación del stent. Adicionalmente otros estudios demuestran que la disminución del lumen de los vasos que ocurre posterior al mes del procedimiento esta en relación al daño causado por los *struts* del stent que quedan en contacto con el centro ateromatoso. En estos estudios básicos de estenosis inducida por ASC se encontró la siguiente secuencia: formación de trombo que ocurre dentro de las primeras 24 horas, inflamación temprana posterior a ASC que ocurre dentro la primera semana y un subsecuente crecimiento neointimal que ocurre después de la segunda y cuarta semana al tratamiento. Por lo tanto, el incremento de la inflamación temprana después de la ASC esta asociada a injuria y la penetración del centro ateromatoso por los *struts* del stent. ³⁶

Un estudio de revisión de inflamación relacionada a la injuria vascular reportó que la formación neointimal que en última instancia evoluciona a una hiperplasia neointimal o recurrencia de estenosis posterior a la injuria mediada por angioplastia ocurre en tres fases: una primera fase aguda caracterizada por la interacción de plaquetas, trombina, leucocitos y la liberación de mediadores inmunológicos, una segunda fase intermedia donde ocurre una actividad mediada por células musculares, seguida de una migración de estas células de la capa media a la subintima, y finalmente una tercera fase que envuelve la producción de una gran cantidad de matriz extracelular que resulta en la remodelación del vaso. ³⁷ Esta última fase puede iniciarse después de la segunda semana de la ASC y puede continuar por varias semanas hasta alcanzar un equilibrio en la fase de remodelación (tercera fase). ³⁸ En estudios realizados en pacientes con enfermedad coronaria se ha postulado que el resultado de la injuria vascular causada por la dilatación agresiva y una subsecuente activación plaquetaria o liberación de factores inflamatorios permite la hiperplasia neointimal de células musculares. ^{39,40}

Usando otros modelos animales se determinó que el grado de estenosis esta íntimamente relacionado a la severidad de la injuria vascular posterior a la angioplastia.^{41, 42} Estudios que evalúan estrictamente los mediadores inflamatorios en la patología coronaria han encontrado una asociación entre el incremento persistente de los niveles de los factores estimulantes de la colonia de macrófagos, interleukina-1 alfa e interleukina-1 beta y la recurrencia de estenosis posterior al procedimiento endovascular. El factor estimulador de la colonia de macrófagos es el principal responsable de la proliferación y diferenciación.^{43, 44} También otros estudios que apoyan estos hallazgos han encontrado que una disminución significativa de la interleukina-1 beta y las moléculas de adhesión-1 intercelular y vascular después de una angioplastia coronaria esta relacionada a la ausencia de recurrencia de estenosis.⁴⁵ Por otro lado trabajos recientes de evaluación de factores de riesgo asociados a la recurrencia de estenosis posterior a ASC reportan como significativos a la hipertensión arterial, angioplastia sin colocación de stent y deterioro de la vasorreactividad.⁴⁶

Métodos de detección de recurrencia de estenosis

1. Ultrasonografía dúplex (USD)

La ultrasonografía dúplex (USD) es la prueba diagnóstica inicial de elección para pacientes con sospecha de EAC.⁴⁷ Es una herramienta estandarizada y ha sido empleada por mucho tiempo como la única prueba antes del tratamiento de la estenosis carotídea. Además, en múltiples estudios la emplean como método de elección para seguimiento posterior al tratamiento.⁴⁸ La USD ha demostrado ser una herramienta confiable con buenos resultados de correlación con la angiografía por catéter.⁴⁹ Sin embargo existen estudios que reportan que la colocación de dispositivos en la arteria carótida influencia en la velocidad del flujo debido a una

alteración de la *compliance* del vaso.^{50,51} El estudio CAVATAS definió las velocidades con USD para la recurrencia de estenosis, para una recurrencia de estenosis $\geq 50\%$ se debe tener una velocidad de pico sistólico (VPS) de $ACI > 130$ cm/s y para una recurrencia de estenosis $\geq 70\%$ una velocidad de pico sistólico (VPS) de $ACI > 210$ cm/s.³² Otras investigaciones con USD sugieren que una VPS de $ACI > 300$ cm/s, velocidad final de diástole (VFD) > 140 cm/s y una relación de $ACI/ACC > 3.8$ son un punto de corte óptimo para detectar una recurrencia de estenosis $\geq 70\%$.⁵²

2. Angiografía por tomografía computarizada (ATC)

La angiografía por tomografía computarizada (ATC) es un examen no invasivo con buena resolución y rápida adquisición. Los estudios demuestran que esta prueba tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 65% tomando como prueba de oro a la angiografía digital.⁵³ Al igual que la USD esta herramienta ha sido utilizada para detectar el grado de recurrencia de estenosis posterior al tratamiento endovascular. Sin embargo, algunos estudios reportan sobreestimación del grado de estenosis y menor sensibilidad en comparación con la USD.⁵⁴

3. Angiografía por resonancia magnética (ARM)

La angiografía por resonancia magnética (ARM) es una prueba diagnóstica excelente para la evaluación de la placa carotídea. Sin embargo, debido a los artefactos que produce el dispositivo en la arteria carótida, la ARM es de menor uso en la evaluación de la recurrencia de estenosis. Un estudio reciente reportó que la secuencia *Non – enhanced* ARM puede visualizar el lumen de la arteria 3 meses después del tratamiento endovascular. Este estudio reportó una sensibilidad del 100% y una especificada del 94% en comparación con la angiografía por catéter.⁵⁵

Alternativas terapéuticas

El tratamiento de la recurrencia de estenosis posterior al tratamiento endovascular es múltiple, la literatura reporta como alternativas, el tratamiento médico, endovascular y el quirúrgico. Actualmente se acepta que una recurrencia de estenosis sintomática $\geq 50\%$ debe ser tratada.⁵⁶ Es importante mencionar que los criterios para el tratamiento de recurrencia de estenosis asintomáticas aún permanecen sin esclarecerse.⁵⁷

1. Tratamiento médico

Basado en su efecto pleiotrópico, las estatinas han sido utilizadas en el manejo de recurrencia de estenosis con un cierto grado de eficacia según algunos estudios.⁵⁸ Por otro lado el antiagregante argatroban evaluado en un ensayo clínico demostró la reducción de las tasas de recurrencia de estenosis posterior a ASC durante nueve meses de seguimiento, además de reportar seguridad con respecto al placebo.⁵⁹ El antiplaquetario cilostazol evaluado en varios estudios demostró estar asociado a menores tasa de recurrencia de estenosis sin afectar el riesgo cardiovascular.^{60,61}

2. Tratamiento endovascular

La recurrencia de estenosis posterior a ASC ha sido tratada con diferentes técnicas endovasculares como la angioplastia transluminal percutánea con balón no complaciente, angioplastia con balón complaciente y la propia repetición ASC.⁶² Algunos estudios reportan como alternativa terapéutica la ASC en los casos de recurrencia de estenosis dentro del stent y angioplastia sola en los casos de estenosis distal al stent.⁶³ Otros estudios reportan el uso de stent liberadores de fármacos en pacientes con recurrencia de estenosis $\geq 70\%$, la cual fue detectado 6 meses posterior a ASC. Este estudio reportó mediante el uso de USD ausencia de recurrencia de estenosis al año de seguimiento.⁶⁴ En otro estudio se utilizó stent

liberador de Zotarolimus para similares pacientes, la USD reportó ausencia de recurrencia de estenosis a 17 meses de seguimiento.⁶⁵ En los últimos años balones liberadores de fármacos han emergido como alternativa segura al tratamiento de recurrencia de estenosis y han sido probados con éxito en estudios pilotos.⁶⁶

3. Tratamiento quirúrgico

Los casos de recurrencia de estenosis también han sido tratados con cirugía mediante endarterectomía con remoción del dispositivo. Un estudio de seguimiento a 21 meses con USD reportó la ausencia de recurrencia de estenosis posterior a endarterectomía con remoción del stent.⁶⁷ Otras alternativas reportadas son la realización de un bypass con uso de injerto de vena safena, con injerto de politetrafluoroetileno o con un injerto de arteria carótida externa.⁶⁸

3 METODOLOGIA

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Pacientes con registro en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
3. Paciente con nuevo diagnóstico de enfermedad carotídea sintomática y asintomática sometidos al tratamiento de ASC
4. Pacientes con estudio de USD inicial y de seguimiento

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes sin registro en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
2. Pacientes sin estudios de seguimiento
3. Pacientes con oclusión aguda de ACI debido a otras causas

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

TABLA DE DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Tipo de variable	Fuente	Ficha de recolección de datos
	Conceptual	Operacional					
Desenlace: Recurrencia de estenosis	Estenosis mayor al 50% posterior al tratamiento endovascular o necesidad de re-tratamiento	Velocidad sistólica de ACI > 130 cm/s	0 = No 1 = Si	No = Velocidad ACI ≤ 130 cm/s Si = Velocidad ACI > 130 cm/s	Catagórica dicotómica	Expediente clínico	Si
Tiempo de seguimiento desde el tratamiento hasta el evento	Tiempo del seguimiento de los pacientes posterior al tratamiento hasta el evento	Tiempo en días	> 0	Tiempo en días	Cuantitativa	Fecha del último estudio de Ecodoppler	Si
Sexo	Genero de los pacientes	Dato clínico obtenido del documento de identidad	0=Hombre 1=Mujer	Hombre Mujer	Catagórica dicotómica	Expediente clínico	Si
Edad	Edad en años de los pacientes	Dato clínico obtenido del documento de identidad	0 - 100	Edad en años de los pacientes	Cuantitativa	Expediente clínico	Si
Hipertensión arterial	Presión arterial sistólica > 140 mmHg / Presión arterial diastólica > 90 mmHg	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0 = No 1 = Si	Presión arterial sistólica > 140 mmHg / Presión arterial diastólica > 90 mmHg	Catagórica dicotómica	Expediente clínico	Si
Diabetes mellitus	Glicemia en ayunas > 126 mg/dL	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0 = No 1 = Si	Glicemia en ayunas > 126 mg/dL	Catagórica dicotómica	Expediente clínico	Si
Dislipidemia	LDL > 100 mg / dL HDL < 60 mg / dL TG > 300 mg / dL	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0 = No 1 = Si	LDL > 100 mg / dL HDL < 60 mg / dL TG > 300 mg / dL	Catagórica dicotómica	Expediente clínico	Si
Tabaquismo	Consumo de cigarrillos	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0 = No 1 = Si	Consumo de cigarrillos	Catagórica dicotómica	Expediente clínico	Si
Fibrilación auricular	Arritmia cardiaca	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0 = No 1 = Si	Arritmia cardiaca	Catagórica dicotómica	Expediente clínico	Si
Enfermedad coronaria	Enfermedad coronaria	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0 = No 1 = Si	Enfermedad coronaria	Catagórica dicotómica	Expediente clínico	Si
Índice Neutrófilos-Linfocitario	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y linfocitos	Dato clínico obtenido del expediente clínico	> 0	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y linfocitos	Cuantitativa	Expediente clínico	Si
Enfermedad carotídea sintomática	Infarto cerebral y/o ataque isquémico transitorio ipsilateral a la estenosis carotídea dentro de los últimos 6 meses	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0 = No 1 = Si	Enfermedad carotídea sintomática	Catagórica dicotómica	Expediente clínico	Si
Infarto cerebral previo	Infarto cerebral previo al procedimiento	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0 = No 1 = Si	Infarto cerebral previo al procedimiento	Catagórica dicotómica	Expediente clínico	Si
NIHSS inicial	Escala de severidad del infarto cerebral	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0 = 0-6 1 = 7-14 2 = 15 - 42	Calculado en base al examen neurológico	Cualitativa ordinal	Expediente clínico	Si
Escala de Rankin modificado previo	Escala de desenlace clínico del infarto cerebral	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0 = Rankin 0-2 (independiente) 1 = Rankin > 3 (dependiente)	Calculado en base al examen neurológico	Cualitativa ordinal	Expediente clínico	Si
Escala de Rankin modificado a los 3 meses	Escala de desenlace clínico del infarto cerebral	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0 = Rankin 0-2 (independiente) 1 = Rankin > 3 (dependiente)	Calculado en base al examen neurológico	Cualitativa ordinal	Expediente clínico	Si

Arteria carótida interna tratada	Arteria carótida interna tratada	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0= Derecha 1= Izquierdo	Dato clínico obtenido del expediente clínico	Categórica	Expediente clínico	Si
Grosor Intima Media (GIM)	Medida en milímetros del espesor intima media de la arteria carótida	Dato clínico obtenido del estudio de Ecodoppler	> 0	Medida en milímetros del espesor intima media de la arteria carótida	Cuantitativa	Dato clínico obtenido del estudio de Ecodoppler	No
Grado de estenosis	Grado de reducción del calibre de arteria carótida interna	Dato clínico obtenido del estudio de Ecodoppler	0 = < 50% 1=50 – 70% 2= > 70%	Grado de reducción del calibre de arteria carótida interna	Cualitativa ordinal	Dato clínico obtenido del estudio de Ecodoppler	No
Inestabilidad de placa	Placa con presencia de trombo o ulceración	Dato clínico obtenido del estudio de Ecodoppler	0=Estable 1=Inestable	Estabilidad de placa	Categórica	Dato clínico obtenido del estudio de Ecodoppler	No
Tipo de placa	Tipo de placa	Dato clínico obtenido del estudio de Ecodoppler	0=Tipo I 1=Tipo II 2=Tipo III 3=Tipo IV 4=Tipo V	Tipo de placa	Cualitativa ordinal	Dato clínico obtenido del estudio de Ecodoppler	No
Calidad de placa	Calidad de placa	Dato clínico obtenido del estudio de Ecodoppler	0=No Vulnerable 1=Vulnerable	Calidad de placa	Categórica	Dato clínico obtenido del estudio de Ecodoppler	No
Velocidad Sistólica de arteria carótida interna	Velocidad Sistólica de arteria carótida interna en cm / segundos	Dato clínico obtenido del estudio de Ecodoppler	> 0	Velocidad Sistólica de arteria carótida interna en cm / segundos	Cuantitativa	Dato clínico obtenido del estudio de Ecodoppler	No
Tiempo desde el diagnóstico al tratamiento	Tiempo en días desde el diagnóstico al tratamiento	Tiempo en días	0= < 14 días 1= > 14 días	Tiempo en días	Categórica	Expediente clínico	Si
Apertura de stent	Medida en milímetros de apertura de stent	Dato clínico obtenido del estudio de USD	> 0	Medida de apertura de stent	Cuantitativa	Dato clínico obtenido del estudio de USD	No
Número de stent colocados	Número de stent utilizado en el procedimiento	Dato clínico obtenido del informe angiográfico	0=1 1= >1	Número de stent utilizados en el procedimiento	Categórica	Dato clínico obtenido del informe angiográfico	No
Tipo de stent	Tipo de stent utilizado en el procedimiento	Dato clínico obtenido del informe angiográfico	0=No autoexpansible 1= Autoexpansible	Tipo de stent utilizado en el procedimiento	Categórica	Dato clínico obtenido del informe angiográfico	No
Tipo de celda de stent	Marca de stent utilizado en el procedimiento	Dato clínico obtenido del informe angiográfico	0= Cerrada 1= Abierta	Marca de stent utilizado en el procedimiento	Categórica	Dato clínico obtenido del informe angiográfico	No
Medida de ancho de stent	Medida de stent utilizado en el procedimiento	Dato clínico obtenido del informe angiográfico	0= 4, 5, 6 ó 7 (mediano) 1=8 ó 9 (grande)	Medida de stent utilizado en el procedimiento	Categórica	Dato clínico obtenido del informe angiográfico	No
Uso de Balón	Uso de Balón durante el procedimiento	Dato clínico obtenido del informe angiográfico	0=No balón 1= Balón	Balón	Categórica	Dato clínico obtenido del informe angiográfico	No
Uso de Filtro	Uso de filtro durante el procedimiento	Dato clínico obtenido del informe angiográfico	0=No filtro 1= Filtro	Filtro	Categórica	Dato clínico obtenido del informe angiográfico	No
Hiperplasia neointimal	Hiperplasia neointimal	Dato clínico obtenido del USD	0= No Hiperplasia 1= Si hiperplasia	Hiperplasia endotelial	Categórica	Dato clínico obtenido del USD	No
Antiagregación	Medicación antiagregante posterior al procedimiento	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0=Simple 1= Doble	Medicación antiagregante posterior al procedimiento	Categórica	Dato clínico obtenido del expediente clínico	Si
Estatinas	Medicación con estatinas posterior al procedimiento	Dato clínico obtenido del expediente clínico	0=ATV 40 / 80 1= RVT 20	Medicación con estatinas posterior al procedimiento	Categórica	Dato clínico obtenido del expediente clínico	Si

ANALISIS ESTADISTICO

El presente trabajo es un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva, cuyos sujetos derivaron de la recolección de datos de los expedientes clínicos físico y electrónicos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía perteneciente a la Ciudad de México. Esta institución es un centro de referencia en toda la Ciudad de México y de México para pacientes con enfermedades cerebrovasculares. La población fueron todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad carotídea sintomática y asintomática sometidos al tratamiento de angioplastia y colocación de stent carotídeo (ASC) del servicio de Terapia Endovascular Neurológica entre marzo de 2015 y febrero del 2018 del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La unidad de análisis fue la ACI con aterosclerosis sometida a tratamiento de ASC perteneciente a pacientes con diagnóstico de enfermedad carotídea sintomática o asintomática del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Se utilizó los datos recolectados de los registros clínicos físicos y electrónicos de cada paciente con diagnóstico de enfermedad carotídea sintomática y asintomática sometidos al tratamiento de ASC, siendo éstos datos demográficos (sexo y edad), factores de riesgo vasculares (hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, fibrilación auricular, enfermedad coronaria, índice neutrófilos-linfocitario, enfermedad carotídea sintomática, infarto cerebral previo), escala de NIHSS ¹ inicial, escala de Rankin modificada ² inicial y posterior a los 3 meses, grado de estenosis, tipo de placa, estabilidad de placa, velocidad de pico sistólico de ACI, tiempo desde el diagnóstico al tratamiento, tiempo desde el tratamiento hasta el evento, número de stent utilizados, apertura del stent, tipo de stent, tipo de celda del stent, uso de balón, uso de filtro, presencia de hiperplasia neointimal, uso de antiplaquetarios y estatinas

posterior al procedimiento. Consideramos los datos demográficos, clínicos, radiológicos y factores de riesgo vasculares como posibles factores predictores de recurrencia de estenosis. Los datos fueron resumidos como medias, medianas o porcentajes según la distribución de cada variable. Para evaluar la incidencia del desenlace se realizó tablas de sobrevivencia de tipo Kaplan-Meier. Por el hecho de contar con el tiempo al evento, realizamos un estudio de análisis de supervivencia. El análisis bivariado fue realizado para el desenlace mediante la prueba de Log-rank, considerando una asociación entre las variables predictores con el desenlace para un valor de $p < 0.05$. Las variables que cumplieron con este criterio y las consideradas por nuestra revisión bibliográfica entraron al análisis multivariado. Para el análisis multivariado realizamos un análisis de supervivencia usando la Regresión de Cox. Se calculó los *hazard ratio* (HR) con un intervalo de confianza al 95%. Se utilizó el software estadístico Stata versión 14.1 (College Station, Texas 77845 USA).

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio otorga confidencialidad de los datos. Los registros están codificados por números y no se incluyó el nombre ni el registro de los participantes. No se dispone de identificadores personales de los participantes en nuestra base de dato. Siendo un análisis de una data cruda se cuenta con la aprobación de la institución dueña de la base de datos que en este caso es el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. No se anticipa riesgo alguno para los participantes.

CONSIDERACIONES FINANCIEROS

La obtención de los datos y la digitación de los mismos fueron financiados por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Los gastos de útiles de oficina fueron financiados por el investigador.

	Costo (Pesos Mexicanos)	Cantidad	Total
Digitación de datos	0	100	0
Análisis de datos	500	1	500
Útiles de oficina	500	1	500
Total	500	-	500

4 RESULTADOS

Se realizaron 48 procedimientos de ACS entre el 01 de marzo del 2015 y el 28 de febrero del 2018. Los procedimientos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión de nuestro estudio fueron 26 los cuales fueron realizados en 24 pacientes. El resumen de las características basales del estudio se presenta en la tabla 4. La media de edad de los pacientes fue de 68 años con una DE \pm 9.6. El 30.8% de los pacientes fueron mujeres. En relación a los factores de riesgo vasculares la hipertensión arterial fue el principal factor de riesgo estando presente en el 92% de todos los casos. La diabetes mellitus fue encontrada en el 36% de los casos. La dislipidemia estuvo presente en un 33.3%. El tabaquismo fue encontrado en un 36% de los casos. La enfermedad coronaria estuvo presente en el 4% de los casos. Dentro de los marcadores inflamatorios se estudio el índice Leucocito-linfocitario encontrando una mediana de 2.15. La enfermedad carotídea sintomática estuvo presente en el 65.4% de los casos tratados. El infarto cerebral previo estuvo presente en el 61.5% de los casos. Dentro de las escalas neurológicas estudiadas encontramos que la escala de NIHSS, la que fue dividida en tres categorías, el grupo

con NIHSS de 0-6 estuvo presente en el 84.6% de los casos, el grupo con NIHSS de 7-15 en el 11.5% de los casos y el grupo con NIHSS de 16-42 en el 3.9% de los casos. También se evaluó la independencia funcional mediante la escala modificada de Rankin encontrando que el 15.4% de los casos tratados fueron dependientes (Rankin modificado >3) al inicio del procedimiento. El 61.6% de los procedimientos fueron de la ACI izquierda. El promedio del GIM de los casos fue de 0.97 mm con una DE ± 0.21 . El grado de estenosis severa ($\geq 70\%$) estuvo presente en el 76.9% de los casos. La media de la VPS de la ACI de los casos estudiados fue de 249.4 cm/segundos con una DE ± 147 . En relación al tipo de placa, el tipo I estuvo presente en el 26.1% de los casos, el tipo II estuvo presente en el 69.6% de los casos, el tipo III en el 4.3% de los casos, el tipo IV y V no se presentó. La placa inestable estuvo presente en el 60.9% de los casos. En el 65.4% de los procedimientos fueron realizados después de las 2 semanas de inicio de los síntomas o del diagnóstico de EAC. El promedio de apertura del stent posterior al procedimiento fue de 4.19 mm con una DE ± 0.8 . En el 53.8% de los casos se utilizó más de un stent. En el 84.6% de los casos se utilizó un stent auto expansible. En el 20% de los casos se utilizó un stent de celda abierta. En relación a las medidas de ancho de los stent utilizados, los medianos (4, 5, 6 ó 7) se usaron en el 70% de los procedimientos y los grandes (8 y 9) en el porcentaje restante. El uso de balón estuvo presente en el 43.5% de los casos. El uso de filtro durante el procedimiento estuvo presente en el 8.8%. En el 96.1% de los casos se utilizó doble antiagregación posterior al procedimiento, en el porcentaje restante se utilizó un solo antiagregante. El uso de atorvastatina a dosis altas (40 mg o 80 mg) estuvo presente en el 96.1%, en el resto de casos se utilizó rosuvastatina a dosis de 20 mg.

Tabla 4. Características basales de la población

Característica	n/N	%
Edad *	68 ± 9.6	
Sexo (mujer)	8/26	30.8
Hipertensión arterial	23/25	92.0
Diabetes mellitus	9/25	36.0
Dislipidemia	8/24	33.3
Tabaquismo	9/25	36.0
Enfermedad coronaria	1/25	4.0
Índice Neutrófilo-Linfocitario &	2.15	
Enfermedad carotídea sintomática	17/26	65.4
Infarto cerebral previo	16/26	61.5
NIHSS categorizado		
0-6	22/26	84.6
7-15	3/26	11.5
16-42	1/26	3.9
Rankin modificado > 3 pre procedimiento	4/26	15.4
ACI izquierda tratada	16/26	61.6
GIM mm *	0.97 ± 0.21	
Grado		
Moderado	6/26	23.1
Severo	20/26	76.9
VPS ACI cm/seg *	249.4 ± 147	
Tipo de placa		
Tipo I	6/23	26.1
Tipo II	16/23	69.6
Tipo III	1/23	4.3
Tipo IV	0/23	0
Tipo V	0/23	0
Placa inestable	14/23	60.9
Tiempo diagnóstico-stent > 2 semanas	17/26	65.4
Apertura del stent mm *	4.2 ± 0.8	
Múltiple stent colocado	14/26	53.8
Stent autoexpansible	22/26	84.6
Stent de celda abierta	5/25	20.0
Medida de stent		
Mediano	14/20	70.0
Grande	6/20	30.0
Uso de Balón	10/23	43.5
Uso de Filtro	2/23	8.8
Uso de antiagregantes		
Simple	1/25	3.9
Doble	24/25	96.1
Uso de estatinas		
Atorvastatina 40/80	24/25	96.1
Rosuvastatina 20	1/25	3.9

ACI: arteria carótida interna; GIM: grosor intima media; VPS: velocidad pico sistólico;

* Media ± DE (desviación estandar); &: Mediana

Con respecto a los desenlaces, la incidencia de recurrencia de estenosis $\geq 50\%$ fue del 26.9% (Gráficos 1 y 2) y de recurrencia de estenosis $\geq 70\%$ fue del 11.5% (Gráficos 1 y 3). El 26.9% de los casos tratados presentaron dependencia funcional (Rankin modificado >3) posterior a los 3 meses. El infarto cerebral peri procedimiento estuvo presente en el 7.7% de los casos al igual que la hemorragia intracerebral. La mortalidad peri procedimiento se presentó en un solo caso tratado (3.9%). La hiperplasia neointimal estuvo presente en el 50% de los casos.

Tabla 5. Incidencia y frecuencia de desenlaces de la población		
Desenlace	n/N	%
Recurrencia de estenosis 50%	7/26	26.9
Recurrencia de estenosis 70%	3/26	11.5
Rankin modificado > 3 a los 3 meses	7/26	26.9
Infarto peri procedimiento	2/26	7.7
Hemorragia peri procedimiento	2/26	7.7
Muerte peri procedimiento	1/26	3.9
Hiperplasia neointimal	12/24	50.0

Gráfico 1. Incidencia de recurrencia de estenosis $\geq 50\%$ y $\geq 70\%$

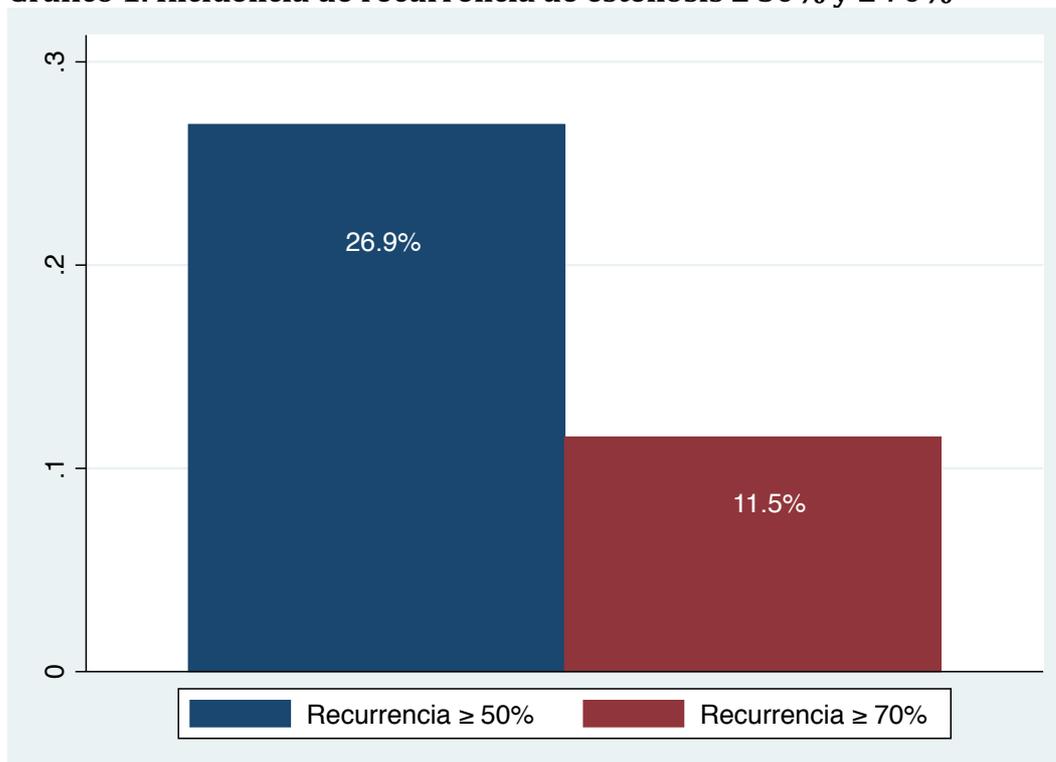


Gráfico 2. Curva de Kaplan-Meier para recurrencia de estenosis $\geq 50\%$

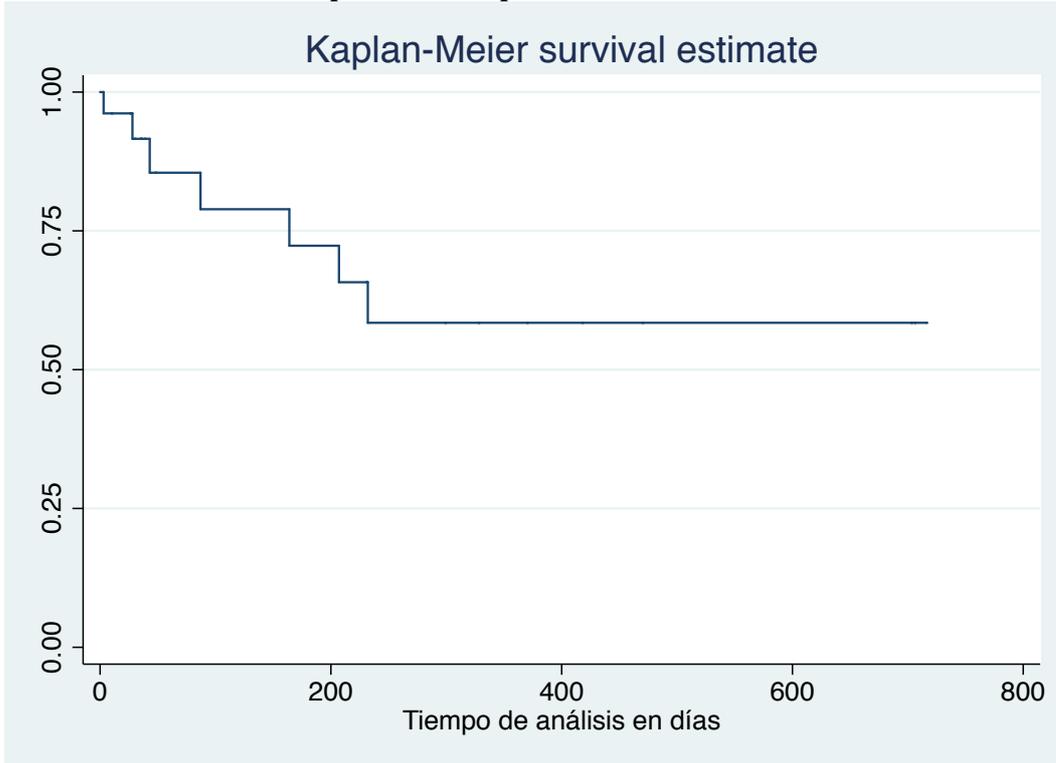
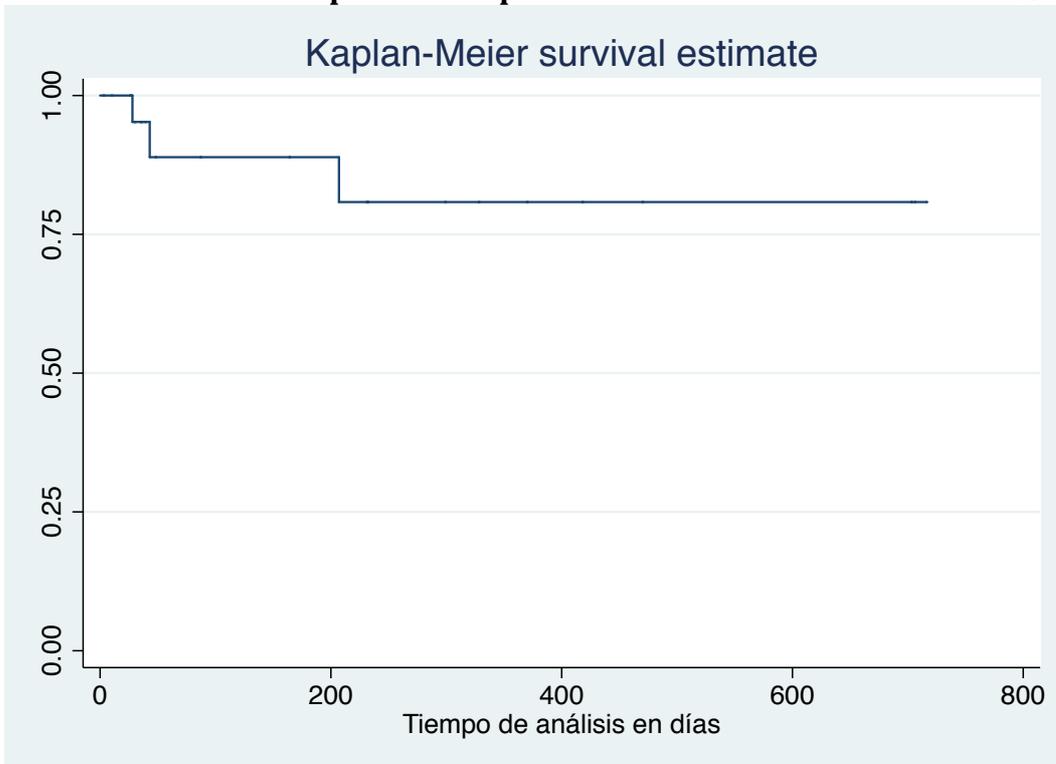


Gráfico 3. Curva de Kaplan-Meier para recurrencia de estenosis $\geq 70\%$



El análisis bivariado fue realizado mediante la prueba Log-rank (tabla 6), considerando una asociación significativa entre el predictor y desenlace un valor de $p < 0.05$. La edad fue categorizada en dos grupos (≤ 75 años y > 75 años) de acuerdo a lo reportado en estudios de factores asociados a recurrencia de estenosis,⁶⁹ el 50% del grupo > 75 años presentó el desenlace, con un valor de $\text{Chi}^2=3.32$ y $p=0.06$. El 25% de las mujeres presentó recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=0.78$ y $p=0.07$. El 26.1% de los casos con hipertensión arterial presentaron recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=0.04$ y $p=0.84$. El 44.4% de los casos con diabetes mellitus presentaron el desenlace, con un valor de $\text{Chi}^2=1.65$ y $p=0.19$. El 37.5% de los casos con dislipidemia presentaron recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=0.08$ y $p=0.77$. El 33.3% de los casos con tabaquismo presentaron el desenlace, con un valor de $\text{Chi}^2=0.32$ y $p=0.57$. En relación a la enfermedad coronaria no hubo presencia del desenlace. El índice leucocito-linfocitario fue categorizada en dos grupos (< 2.13 y ≥ 2.13) de acuerdo a un estudio en donde este punto de corte demostró asociación significativa con el desenlace⁷⁰, el grupo con índice neutrófilo-linfocitario ≥ 2.13 presentó un valor de $\text{Chi}^2=0.09$ y $p=0.76$. El 23.5% de los casos con enfermedad carotídea sintomática presentaron recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=0.15$ y $p=0.69$. El 31.3% de los casos con infarto cerebral previo al procedimiento presentaron recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=0.38$ y $p=0.53$. En relación al NIHSS categorizado de ingreso, esta variable presentó un valor de $\text{Chi}^2=3.32$ y $p=0.19$. El 50% de los casos con dependencia funcional (Rankin modificado > 3) previo al procedimiento presentaron recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=7.39$ y $p=0.006$. El 25% de los casos con ACI izquierda tratada presentaron el desenlace, con un valor de $\text{Chi}^2=0.05$ y $p=0.82$. En relación al GIM, esta variable presentó un valor de $\text{Chi}^2=2.12$ y $p=0.83$. El 35% de los casos con grado

de estenosis severa ($\geq 70\%$) presentaron recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=4.03$ y $p=0.044$. En relación a la VPS, esta variable presentó un valor de $\text{Chi}^2=37.24$ y $p=0.011$. Con respecto al tipo de placa (I al V), esta variable presentó un valor de $\text{Chi}^2=0.71$ y $p=0.70$. El 35.7% de los casos con placa inestable presentaron recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=0.34$ y $p=0.56$. El 29.4% de los casos tratados después de la segunda semana de iniciado los síntomas o del diagnóstico presentaron recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=0.19$ y $p=0.66$. La variable apertura del stent fue categorizada en dos grupos tomando como referencia la media (≤ 4.19 mm y > 4.19 mm), el grupo con apertura de stent > 4.19 mm obtuvo un valor de $\text{Chi}^2=4.12$ y $p=0.042$. El 21.4% de los casos tratados con más de un stent presentaron recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=0.18$ y $p=0.67$. El 27.2% de los casos tratados con un stent auto expansible presentaron recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=0.12$ y $p=0.73$. El 40.0% de los casos tratados con un stent de celda abierta presentaron el desenlace, con un valor de $\text{Chi}^2=1.71$ y $p=0.19$. El 50% de los casos tratados con un stent grande (8 ó 9) presentaron el desenlace, con un valor de $\text{Chi}^2=5.89$ y $p=0.015$. El 40% de los casos tratados en donde se utilizó balón presentaron el desenlace, con un valor de $\text{Chi}^2=3.01$ y $p=0.08$. El 100% de los casos tratados en donde se utilizó filtro presentaron el desenlace, con un valor de $\text{Chi}^2=2.61$ y $p=0.10$. El 25% de los casos con hiperplasia neointimal presentaron recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=12.54$ y $p=0.000$. El 24% de los casos con uso de doble antiagregación posterior al procedimiento presentaron recurrencia de estenosis, con un valor de $\text{Chi}^2=2.75$ y $p=0.09$. Con respecto al uso de estatinas el 28% de los casos con uso de atorvastatina a altas dosis presentaron recurrencia de estenosis y con el uso de rosuvastatina no hubo desenlace, el valor de Chi^2 fue 0.56 y $p=0.45$.

Tabla 6. Análisis de sobrevida de predictores de recurrencia de estenosis \geq 50%				
Predictor	Recurrencia 50%, n/N	%	Chi2 (Log rank test)	p (Log rank test)
Edad			3.32	0.06
\leq 75	5/22	22.7		
$>$ 75	2/4	50.0		
Sexo			0.78	0.07
Hombre	5/18	27.8		
Mujer	2/8	25.0		
Hipertensión	6/23	26.1	0.04	0.84
Diabetes	4/9	44.4	1.65	0.19
Dislipidemia	3/8	37.5	0.08	0.77
Tabaquismo	3/9	33.3	0.32	0.57
Enfermedad coronaria	0/1	0	0.04	0.83
Índice Neutro-Linfocit \geq 2.13	4/12	33.3	0.09	0.76
Sintomática	4/17	23.5	0.15	0.69
Infarto previo	5/16	31.3	0.38	0.53
NIHSS categorizado			3.32	0.19
Rankin inicial			7.39	0.006
0-2	5/22	22.7		
$>$ 3	2/4	50.0		
ACI izquierdo	4/16	25.0	0.05	0.82
GIM			2.12	0.83
Grado			4.03	0.044
Moderado	0/6	0		
Severo	7/20	35.0		
VPS			37.24	0.011
Tipo de placa			0.71	0.70
Inestable	5/14	35.7	0.34	0.56
Tiempo $>$ 2 semanas	5/17	29.4	0.19	0.66
Apertura			4.12	0.042
\leq 4.19 mm	4/10	40.0		
$>$ 4.19 mm	3/13	23.0		
Múltiple stent	3/14	21.4	0.18	0.67
Stent auto expansible	6/22	27.2	0.12	0.73
Stent celda abierta	2/5	40.0	1.71	0.19
Stent			5.89	0.015
Mediano	1/14	7.4		
Grande	3/6	50.0		
Uso balón	4/10	40.0	3.01	0.08
Uso filtro	2/2	100	2.61	0.10
Hiperplasia	3/12	25.0	12.54	0.000
Antiagregación			2.75	0.09
Simple	1/1	100		
Doble	6/25	24.0		
Estatinas			0.56	0.45
Atorvastatina	7/25	28.0		
Rosuvastatina	0/1	0		

Para realizar el análisis multivariado y obtener los *Hazard Ratios* (HR) se empleó la Regresión de Cox. A este análisis ingresan todas las variables que fueron significativas en el análisis bivariado, sin embargo, es necesario mencionar que se deben cumplir supuestos antes de ingresar al análisis multivariado. Por lo tanto previo al análisis multivariado se realizó la prueba de proporcionalidad de *Hazard* a todas las variables significativas del análisis bivariado con el fin de verificar el supuesto de proporcionalidad que debe cumplir toda variable antes de ingresar a la Regresión de Cox, las variables grado de estenosis e hiperplasia neointimal no cumplieron con el supuesto y fueron excluidas. Por otro lado, las variables que tuvieron más del 10% de datos faltantes no pudieron ser analizadas, estas variables fueron la VPS de la ACI y la medida del ancho stent. La variable edad categorizada se incluyó en el análisis multivariado por tratarse de un predictor independiente reportado en otros estudios ⁶⁹. Por lo tanto, las variables analizadas en la Regresión de Cox fueron edad categorizada, Rankin modificado de ingreso y apertura del stent. Primero se realizó un análisis crudo para cada variable seleccionada. Para la variable edad categorizada el grupo > 75 años obtuvo un HR=4.31 (95% IC 0.77-23.95, $p=0.09$). Para la variable Rankin modificado previo al procedimiento, el grupo dependiente (Rankin modificado >3) obtuvo un HR=9.70 (95% IC 1.32-71.0, $p=0.025$). En el caso de la variable apertura del stent el grupo con apertura > 4.19 mm obtuvo un HR=0.22 (95% IC 0.04-1.06, $p=0.06$). El análisis multivariado permitió ajustar las variables descritas y obtener valores confiables de HR y p . En este análisis grupo de pacientes > 75 años obtuvo un HR=10.64 (95% IC 1.11-101.7, $p=0.04$) lo que indica que los pacientes > 75 años tuvieron 10.64 veces el riesgo de desarrollar recurrencia de estenosis en comparación con los pacientes \leq 75 años (Gráfico 4). En el caso de la variable Rankin modificado al ingreso, el grupo

dependiente (Rankin modificado >3) obtuvo un HR=14.13 (95% IC 1.18-169, $p=0.03$) lo que indica que los pacientes dependientes (Rankin modificado > 3) que fueron sometidos a ASC tuvieron 14.13 veces el riesgo de desarrollar recurrencia de estenosis en comparación con los pacientes independientes (Rankin modificado 0-2) que fueron sometidos a ASC (Gráfico 5). Para la variable apertura de stent, el grupo con apertura > 4.19 mm obtuvo un HR=0.12 (95% IC 0.019-0.84, $p=0.03$) lo que se traduce en que el grupo con apertura > 4.19 mm posterior al procedimiento tiene un 88% menos riesgo de desarrollar recurrencia de estenosis en comparación con el grupo con apertura de stent \leq 4.19 mm (Gráfico 6)

Tabla 7. Análisis multivariado mediante Regresión de Cox de la recurrencia de estenosis \geq 50%

Predictor	HR crudo			HR ajustado		
	HR	<i>p</i>	95% IC	HR	<i>p</i>	95% IC
Edad						
≤ 75	1	-	-	1	-	-
> 75	4.31	0.09	0.77- 23.95	10.64	0.04	1.11- 101.7
Rankin inicial						
0-2	1	-	-	1	-	-
>3	9.70	0.02	1.32-71.0	14.13	0.03	1.18-169
Apertura						
≤ 4.19 mm	1	-	-	1	-	-
> 4.19 mm	0.22	0.06	0.04-1.06	0.12	0.03	0.019-0.84

Gráfico 4. Curva de Kaplan-Meier de recurrencia de estenosis $\geq 50\%$ de acuerdo a la edad categorizada

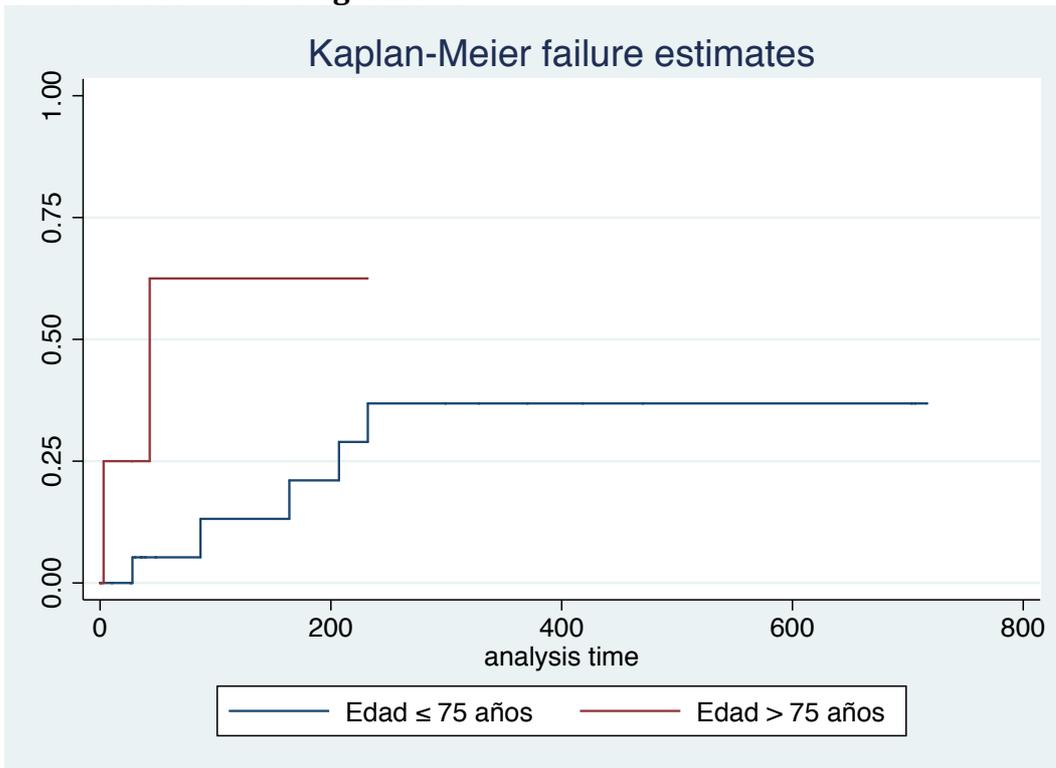


Gráfico 5. Curva de Kaplan-Meier de recurrencia de estenosis $\geq 50\%$ de acuerdo al Rankin modificado de inicio

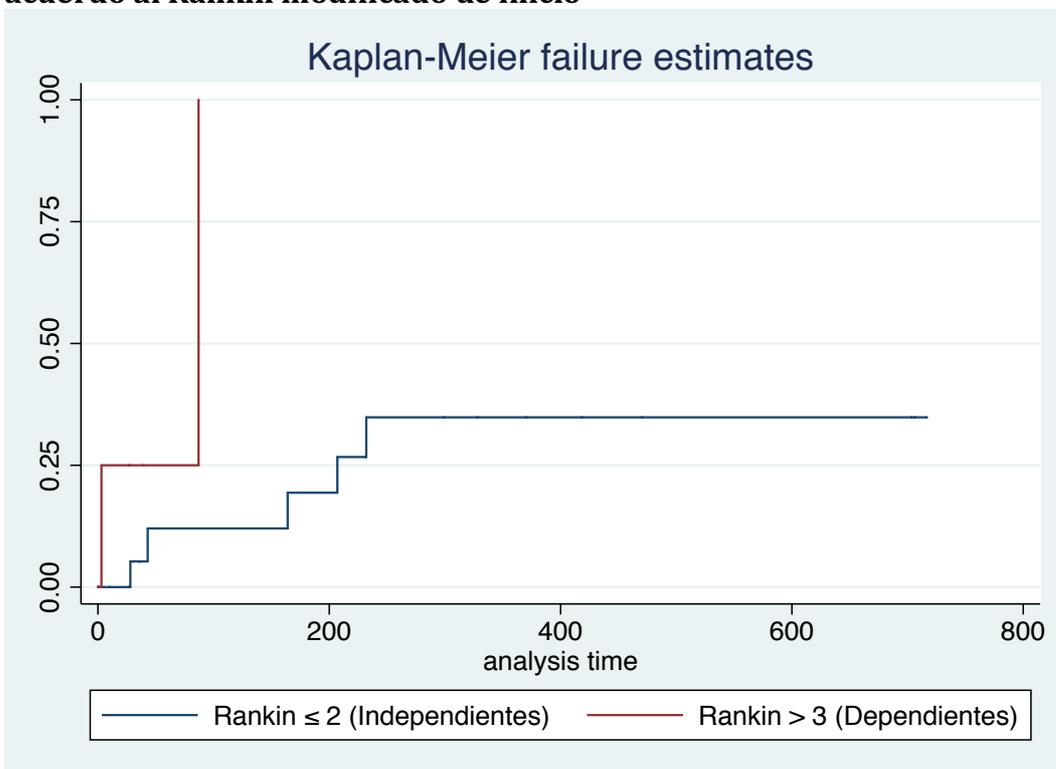
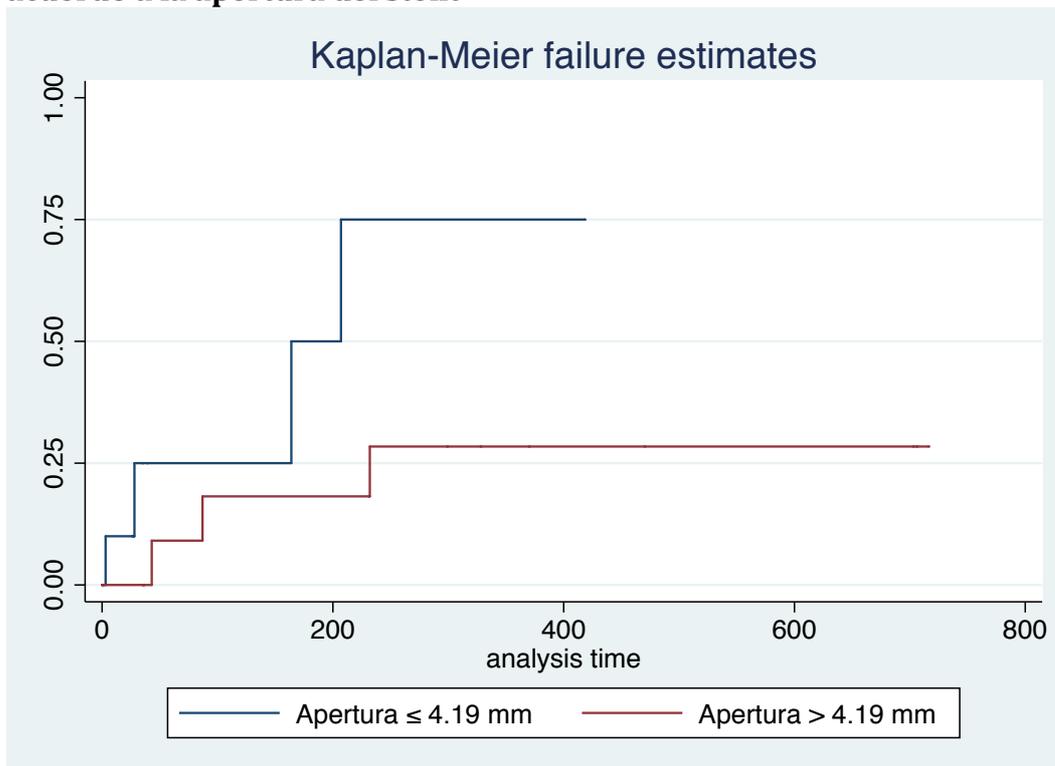


Gráfico 6. Curva de Kaplan-Meier de recurrencia de estenosis $\geq 50\%$ de acuerdo a la apertura del stent



DISCUSION

La aterosclerosis de la arteria carótida representa por sí sola el 8-10% de todos los casos de infarto cerebral.^{18,19} Actualmente la terapia endovascular tiene indicación segura en el manejo de la EAC sintomática y asintomática.^{20,21} La recurrencia de estenosis posterior al tratamiento endovascular ha sido motivo de gran interés desde los primeros estudios debido a que esta complicación podría influir en el efecto terapéutico a largo plazo. La incidencia de recurrencia de estenosis $\geq 50\%$ reportada en los diferentes estudios varia desde el 5.2% al año de seguimiento hasta el 58.6% a los 5 años de seguimiento.^{29,32} Así mismo la incidencia de recurrencia de estenosis $\geq 70\%$ varia desde el 2.7% al año de seguimiento hasta un 30.7% a los 5 años de seguimiento.^{30,32} Nuestro estudio encontró una incidencia de recurrencia de estenosis $\geq 50\%$ del 26.9% y recurrencia de estenosis $\geq 70\%$ del 10.5% con un

promedio de seguimiento de 0.6 años. También se realizó el cálculo de la tasa de incidencia mediante el método de tablas de vida teniendo como resultado una tasa de 0.48 casos de recurrencia de estenosis $\geq 50\%$ por procedimiento/año (95% IC 0.22-1.00) y una tasa de 0.20 casos de recurrencia de estenosis $\geq 70\%$ por procedimiento/año (95% IC 0.06-0.63). Estos resultados están dentro del rango reportado por la literatura mundial. Es importante resaltar que la variabilidad de estos resultados depende de los criterios de definición utilizados y del tiempo de seguimiento. Nuestro trabajo utilizó los criterios de definición de recurrencia de estenosis establecidos por el estudio CAVATAS.³² La media de la edad de los pacientes estudiados fue de 68 años, hallazgo similar a lo reportado en otros estudios,⁷¹ además este hallazgo indica que en nuestro medio esta complicación es de mayor frecuencia en las últimas décadas de la vida. El sexo masculino predominó en nuestra cohorte de pacientes, esto es concordante con estudios publicados.⁷² Dentro de los factores de riesgo encontrados para EAC destaca la hipertensión arterial por encima del resto, aunque es importante resaltar que no fue una variable con asociación significativa al desenlace.⁷¹ El estado clínico inicial evaluado con la escala de Rankin modificado presentó una asociación significativa con el desenlace en el análisis bivariado. En este primer análisis el índice neutrófilo-linfocitario no presentó una asociación significativa con el desenlace a pesar de ser un hallazgo descrito en estudios en donde los índices ≥ 2.13 tienen un riesgo significativo de desarrollar recurrencia de estenosis.⁷⁰ La variable apertura del stent categorizada de acuerdo a la media de esta variable presentó una asociación significativa con el desenlace en el primer análisis, este hallazgo está descrito de forma indirecta en otros estudios.⁷³ El tamaño del stent también presentó una significativa asociación con el desenlace en el análisis bivariado, este hallazgo está en contraposición a los

resultados de otros estudios, ⁷⁴ esta variable no pudo analizarse en el modelo multivariado por presentar más del 10% de datos faltantes. Al igual que en otros estudios la hiperplasia neointimal también estuvo relacionada con la recurrencia de estenosis, ⁶⁹ sin embargo en nuestro estudio esta variable con cumplió con los requerimientos estadísticos para entrar al análisis multivariado. Se realizó un análisis multivariante entre la variable edad categorizada, el grado de dependencia funcional al ingreso y la apertura del stent. Las tres variables descritas obtuvieron una asociación significativa con el desenlace. Nuestro estudio encontró que en nuestro medio los pacientes mayores de 75 años tienen un mayor riesgo de desarrollar recurrencia de estenosis en comparación con los mas jóvenes, hallazgo similar a lo reportado en otros estudios. ⁶⁹ El encontrar que estado clínico pobre al inicio esta en relación a la recurrencia de estenosis esta de acuerdo con los reportes en donde se evalúa los predictores de desenlace en una ECV ⁷⁵. La asociación significativa entre una pobre apertura del stent y recurrencia de estenosis podría explicarse por la generación de turbulencia en estos casos que evolutivamente podría desencadenar el desenlace, existen estudios que postulan esta afirmación. ⁷⁴ Las limitaciones del presente trabajo están principalmente en la poca cantidad de casos incluidos en el estudio, lo que se manifiesta en un amplio intervalo de confianza en las variables estudiadas. Por otro lado, esta limitación seria la que ocasiona una perdida de significancia en el análisis crudo de Regresión de Cox. Otra limitación importante es de que se trata de un estudio retrospectivo en donde la obtención de los datos se basa en la revisión de los expedientes electrónicos y físicos. Por último la media del periodo de seguimiento es menor a los reportado por otros estudios. A pesar de estas limitaciones este trabajo es uno de los pocos que evalúa las características del stent utilizado durante el procedimiento.

CONCLUSIONES

Nuestro trabajo encontró una incidencia de recurrencia de estenosis dentro del rango reportado en otros estudios. Esto indica que en nuestro medio la recurrencia de estenosis posterior a ASC es también una complicación frecuente e importante. Conocer este dato permitirá un adecuado seguimiento de los pacientes sometidos a este tratamiento. Es importante mencionar que al igual que en otros estudios epidemiológicos de ECV la hipertensión arterial es el más importante de los factores de riesgo vascular, este hallazgo debe contribuir a mejorar el diagnóstico temprano y el manejo adecuado de esta patología. Los factores de riesgo asociados significativamente al desenlace en el presente estudio deben ser tomados en cuenta en el manejo integral de los pacientes sometidos a ASC. Por ejemplo, en el caso de los pacientes mayores de 75 años y los que tienen dependencia funcional (Rankin modificado > 3) al ingresar a un procedimiento de ASC deberán ser seguidos cercanamente con el fin de detectar la aparición de la recurrencia de estenosis. Por otro lado, en todos casos de ASC será importante obtener una adecuada apertura del stent con el fin de evitar el desenlace. Consideramos que deben realizarse estudios prospectivos y de seguimiento largo donde se tomen en cuenta las variables descritas y otras relacionadas al tipo de placa aterosclerótica y las características del stent utilizado con el fin de contribuir al mejor entendimiento y control de esta complicación, lo cual repercutirá en el beneficio a largo plazo de los pacientes sometidos a ASC.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-870
2. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-607
3. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (dalys) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (hale) for 188 countries, 1990-2013: Quantifying the epidemiological transition. *Lancet (London, England)*. 2015;386:2145-2191
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet (London, England)*. 2012;380:2095-2128
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2015;131:e29-322
6. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the interstroke study): A case-control study. *Lancet (London, England)*. 2010;376:112-123
7. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41
8. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ascod phenotyping of ischemic stroke (updated asco phenotyping). *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2013;36:1-5
9. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The harvard cooperative stroke registry: A prospective registry. *Neurology*. 1978;28:754-762
10. Chambers BR, Donnan GA, Bladin PF. Patterns of stroke. An analysis of the first 700 consecutive admissions to the austin hospital stroke unit. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 1983;13:57-64
11. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, Kase CS, Mohr JP, Price TR, et al. The pilot stroke data bank: Definition, design, and data. *Stroke*. 1984;15:740-746
12. Yatsu FM, Becker C, McLeroy KR, Coull B, Feibel J, Howard G, et al. Community hospital-based stroke programs: North carolina, oregon, and new york. I: Goals, objectives, and data collection procedures. *Stroke*. 1986;17:276-284
13. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The lausanne stroke registry: Analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19:1083-1092
14. Friday G, Lai SM, Alter M, Sobel E, LaRue L, Gil-Peralta A, et al. Stroke in the lehigh valley: Racial/ethnic differences. *Neurology*. 1989;39:1165-1168

15. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: The nincks stroke data bank. *Annals of neurology*. 1989;25:382-390
16. Rothrock JF, Lyden PD, Brody ML, Taft-Alvarez B, Kelly N, Mayer J, et al. An analysis of ischemic stroke in an urban southern california population. The university of california, san diego, stroke data bank. *Archives of internal medicine*. 1993;153:619-624
17. Yip PK, Jeng JS, Lee TK, Chang YC, Huang ZS, Ng SK, et al. Subtypes of ischemic stroke. A hospital-based stroke registry in taiwan (scan-iv). *Stroke*. 1997;28:2507-2512
18. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology*. 2013;40:36-41
19. Chaturvedi S, Sacco RL. How recent data have impacted the treatment of internal carotid artery stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65:1134-1143
20. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236
21. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2014;45:3754-3832
22. Kerber CW, Cromwell LD, Loehden OL. Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 1980;1:348-349
23. Diethrich EB, Gordon MH, Lopez-Galarza LA, Rodriguez-Lopez JA, Casses F. Intraluminal palmaz stent implantation for treatment of recurrent carotid artery occlusive disease: A plan for the future. *Journal of interventional cardiology*. 1995;8:213-218
24. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (cavatas): A randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2001;357:1729-1737
25. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2004;351:1493-1501
26. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *The New England journal of medicine*. 2010;363:11-23
27. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *The New England journal of medicine*. 2016;374:1021-1031
28. Higashida RT, Tsai FY, Halbach VV, Barnwell SL, Dowd CF, Hieshima GB. Interventional neurovascular techniques in the treatment of stroke--state-of-the-art therapy. *Journal of internal medicine*. 1995;237:105-115
29. Setacci C, Pula G, Baldi I, de Donato G, Setacci F, Cappelli A, et al. Determinants of in-stent restenosis after carotid angioplasty: A case-control

- study. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2003;10:1031-1038
30. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2003;60:259-266
 31. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy (space) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: A multinational, prospective, randomised trial. *The Lancet. Neurology*. 2008;7:893-902
 32. Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, et al. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (cavatas): Long-term follow-up of a randomised trial. *The Lancet. Neurology*. 2009;8:908-917
 33. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: A secondary analysis of crest, a randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*. 2012;11:755-763
 34. Arquizan C, Trinquart L, Touboul PJ, Long A, Feasson S, Terriat B, et al. Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy: The eva-3s study. *Stroke*. 2011;42:1015-1020
 35. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: The international carotid stenting study (icss) randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385:529-538
 36. Levy EI, Hanel RA, Lau T, Koebbe CJ, Levy N, Padalino DJ, et al. Frequency and management of recurrent stenosis after carotid artery stent implantation. *Journal of neurosurgery*. 2005;102:29-37
 37. Wainwright CL, Miller AM, Wadsworth RM. Inflammation as a key event in the development of neointima following vascular balloon injury. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2001;28:891-895
 38. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999;99:44-52
 39. Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part ii. *Circulation*. 2002;106:2859-2866
 40. Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part i. *Circulation*. 2002;106:2734-2740
 41. Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: Results in a porcine model. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19:267-274
 42. Schwartz RS, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, Holmes DR. Restenosis after balloon angioplasty. A practical proliferative model in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1990;82:2190-2200

43. Tashiro H, Shimokawa H, Sadamatsu K, Aoki T, Yamamoto K. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Coronary artery disease*. 2001;12:107-113
44. Mostafa Mtairag E, Chollet-Martin S, Oudghiri M, Laquay N, Jacob MP, Michel JB, et al. Effects of interleukin-10 on monocyte/endothelial cell adhesion and mmp-9/timp-1 secretion. *Cardiovascular research*. 2001;49:882-890
45. Schulze PC, Kluge E, Schuler G, Lauer B. Periprocedural kinetics in serum levels of cytokines and adhesion molecules in elective ptca and stent implantation: Impact on restenosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002;22:2105-2107
46. Zapata-Arriaza E, Moniche F, Gonzalez A, Bustamante A, Escudero-Martinez I, De la Torre Laviana FJ, et al. Predictors of restenosis following carotid angioplasty and stenting. *Stroke*. 2016;47:2144-2147
47. Ballotta E, Da Giau G, Abbruzzese E, Saladini M, Renon L, Scannapieco G, et al. Carotid endarterectomy without angiography: Can clinical evaluation and duplex ultrasonographic scanning alone replace traditional arteriography for carotid surgery workup? A prospective study. *Surgery*. 1999;126:20-27
48. Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW, Taylor LM, Jr., Lee RW, Cummings CA, et al. Correlation of north american symptomatic carotid endarterectomy trial (nascet) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *Journal of vascular surgery*. 1993;17:152-157; discussion 157-159
49. Barros P, Felgueiras H, Pinheiro D, Guerra M, Gama V, Veloso M. Restenosis after carotid artery stenting using a specific designed ultrasonographic protocol. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2014;23:1416-1420
50. Lal BK, Hobson RW, 2nd, Goldstein J, Chakhtoura EY, Duran WN. Carotid artery stenting: Is there a need to revise ultrasound velocity criteria? *Journal of vascular surgery*. 2004;39:58-66
51. de Borst GJ, Meijer R, Lo RH, Vosmeer HW, Ackerstaff RG, Moll FL. Effect of carotid angioplasty and stenting on duplex velocity measurements in a porcine model. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2008;15:672-679
52. Setacci C, Chisci E, Setacci F, Iacoponi F, de Donato G. Grading carotid intrastent restenosis: A 6-year follow-up study. *Stroke*. 2008;39:1189-1196
53. Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, Johnston SC, Dillon WP, Smith WS. Evaluation of carotid stenosis using ct angiography in the initial evaluation of stroke and tia. *Neurology*. 2004;63:457-460
54. Kwon BJ, Jung C, Sheen SH, Cho JH, Han MH. Ct angiography of stented carotid arteries: Comparison with doppler ultrasonography. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2007;14:489-497
55. Kono K, Shintani A, Terada T. Non-enhanced magnetic resonance angiography can evaluate restenosis after carotid artery stenting with the carotid wallstent. *Acta neurochirurgica*. 2014;156:1713-1719
56. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 asa/accf/aha/aann/aans/acr/asnr/cns/saip/scai/sir/snis/svm/svs

- guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: Executive summary. *Stroke*. 2011;42:e420-463
57. Setacci F, Sirignano P, Galzerano G, de Donato G, Cappelli A, Setacci C. Carotid restenosis after endarterectomy and stenting: A critical issue? *Annals of vascular surgery*. 2013;27:888-893
 58. Indolfi C, Cioppa A, Stabile E, Di Lorenzo E, Esposito G, Pisani A, et al. Effects of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor simvastatin on smooth muscle cell proliferation in vitro and neointimal formation in vivo after vascular injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35:214-221
 59. Zhou L, Liu D, Li Y, Zhu W, Sun W, Li Y, et al. Argatroban for preventing occlusion and restenosis after extracranial artery stenting. *European neurology*. 2014;71:319-325
 60. Takigawa T, Matsumaru Y, Hayakawa M, Nemoto S, Matsumura A. Cilostazol reduces restenosis after carotid artery stenting. *Journal of vascular surgery*. 2010;51:51-56
 61. Yamagami H, Sakai N, Matsumaru Y, Sakai C, Kai Y, Sugiu K, et al. Periprocedural cilostazol treatment and restenosis after carotid artery stenting: The retrospective study of in-stent restenosis after carotid artery stenting (resister-cas). *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2012;21:193-199
 62. Pourier VE, de Borst GJ. Technical options for treatment of in-stent restenosis after carotid artery stenting. *Journal of vascular surgery*. 2016;64:1486-1496
 63. Ahmadi R, Willfort A, Lang W, Schillinger M, Alt E, Gschwandtner ME, et al. Carotid artery stenting: Effect of learning curve and intermediate-term morphological outcome. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2001;8:539-546
 64. Iancu A, Lazar A. Carotid artery in-stent restenosis in a patient with contralateral total occlusion, resolved with drug-eluting stenting. *The Journal of invasive cardiology*. 2007;19:275-279
 65. Tekieli L, Pieniazek P, Musialek P, Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Trystula M, et al. Zotarolimus-eluting stent for the treatment of recurrent, severe carotid artery in-stent stenosis in the target-cas population. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2012;19:316-324
 66. Montorsi P, Galli S, Ravagnani PM, Trabattoni D, Fabbicchi F, Lualdi A, et al. Drug-eluting balloon for treatment of in-stent restenosis after carotid artery stenting: Preliminary report. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2012;19:734-742
 67. Reichmann BL, van Laanen JH, de Vries JP, Hendriks JM, Verhagen HJ, Moll FL, et al. Carotid endarterectomy for treatment of in-stent restenosis after carotid angioplasty and stenting. *Journal of vascular surgery*. 2011;54:87-92
 68. Stilo F, Sirignano P, Montelione N, Mansour W, Capoccia L, Catanese V, et al. Bypass for symptomatic in-stent carotid restenosis. *International journal of cardiology*. 2017;249:392-395
 69. Dai Z, Xu G. Restenosis after carotid artery stenting. *Vascular*. 2017;25:576-586

70. Dai Z, Li R, Zhao N, Han Y, Wang M, Zhang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of restenosis after angioplasty and stenting for asymptomatic carotid stenosis. *Angiology*. 2018;3319718784805
71. Daou B, Chalouhi N, Starke RM, Dalyai R, Polifka A, Sarkar K, et al. Predictors of restenosis after carotid artery stenting in 241 cases. *Journal of neurointerventional surgery*. 2016;8:677-679
72. Misaki K, Uchiyama N, Mohri M, Hayashi Y, Ueda F, Nakada M. Prediction of carotid artery in-stent restenosis by quantitative assessment of vulnerable plaque using computed tomography. *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie*. 2016;43:18-24
73. Clark DJ, Lessio S, O'Donoghue M, Tsalamandris C, Schainfeld R, Rosenfield K. Mechanisms and predictors of carotid artery stent restenosis: A serial intravascular ultrasound study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:2390-2396
74. Wasser K, Schnaudigel S, Wohlfahrt J, Psychogios MN, Knauth M, Groschel K. Inflammation and in-stent restenosis: The role of serum markers and stent characteristics in carotid artery stenting. *PloS one*. 2011;6:e22683
75. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline nih stroke scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (toast). *Neurology*. 1999;53:126-131

AGRADECIMIENTOS

A todos los integrantes del Departamento de Terapia Endovascular Neurológica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Al servicio de Neurosonología del Departamento de Terapia Endovascular Neurológica.

A la Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

A mis queridos compañeros residentes de Terapia Endovascular Neurológica.