

Innovación en el tratamiento de la estenosis carotídea

M. Alonso-Pérez

Introducción

Al igual que en otros sectores, sobre todo en esta última década, asistimos a un cambio importante en la forma de tratar a nuestros pacientes con patología carotídea. La aparición de nuevos fármacos, y, fundamentalmente, la irrupción del tratamiento endovascular, han reavivado la controversia en este sentido, resultando difícil precisar la magnitud del impacto que estos avances puedan tener en la práctica diaria.

Considerando un análisis retrospectivo y la situación actual, junto con el desarrollo experimentado en campos afines como la cardiología, en este apartado se trata de inferir cuáles serán las directrices en el manejo de la enfermedad oclusiva carotídea extracranal. El futuro puede centrarse, por un lado, en la adecuada selección de pacientes (que contempla de manera muy especial la vulnerabilidad de la placa) y, por otro, en la innovación que surja dentro de las diferentes modalidades terapéuticas.

Merece mención aparte, tanto porque puede ser la complicación última de una estenosis carotídea ex-

tracranal como por los importantes avances que se esperan en este terreno, el tratamiento del ictus isquémico agudo, algo en lo que actualmente, por lo general, no está implicado el cirujano vascular.

Selección de pacientes

Éste es quizás el punto más candente de cuantos rodean al tratamiento de la estenosis carotídea y promete una controversia duradera. Aunque unos excelentes resultados en centros con gran experiencia demostrarían que el *stenting* carotídeo (SC) es factible y seguro (tasa mortalidad-ictus 2,8% a 30 días) [1], los estudios controlados aleatorizados son reconocidos como los adecuados para proporcionar el grado de evidencia necesario que pudiera cambiar la práctica médica. En este sentido, los últimos adolecen de defectos importantes que impiden realizar una selección de los pacientes adecuada hacia una modalidad u otra de tratamiento y no han justificado expandir las indicaciones del SC más allá de lo que se ha denominado pacientes de ‘alto riesgo’ para la endarterectomía carotídea (EAC) o la inclusión de pacientes para estudios clínicos.

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó la indicación de SC el año 2004 en casos sintomáticos de alto riesgo para la EAC, tras la publicación de los resultados favorables del estudio SAPPHIRE [2].

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias, España.

Correspondencia: Dr. Manuel Alonso Pérez. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Central de Asturias. Celestino Villamil, s/n. E-33006 Oviedo (Asturias). E-mail: malonsopcroreo@yahoo.com

© 2009, ANGIOLOGÍA

Este estudio fue muy criticado en el ámbito de la cirugía vascular debido a que los pacientes aleatorizados fueron considerados de alto riesgo si cumplían los criterios de exclusión del NASCET (algo muy discutible), menos del 30% era sintomático y se definieron con poca precisión los *endpoints* (ictus, infarto agudo de miocardio y muerte); el beneficio se basó en gran parte en una mayor incidencia de infarto no Q en la cirugía.

Posteriormente, en Europa se llevaron a cabo en pacientes sintomáticos el EVA 3S y SPACE [3,4]. El primero, con graves defectos de diseño, fue detenido por una alta tasa de complicaciones dentro del grupo del SC (9,6 frente a 3,9%). El segundo, aunque no pudo demostrar la no inferioridad del SC con respecto a la EAC (tasa de mortalidad-ictus ipsilateral 6,8 frente a 6,3%, $p = 0,09$), sí evidenció resultados similares por debajo de los 75 años (5,9%).

También en un metaanálisis reciente [5], la comparación de la tasa global de ictus-muerte a 30 días es favorable a la EAC (*odds ratio* = 1,39; $p = 0,02$), pero sin diferencias en la tasa de eventos neurológicos mayores/muerte, y la frecuencia lesiones de partes craneales e infarto cardíaco es significativamente mayor dentro de EAC.

Sin embargo, una reflexión atrevida es que tampoco conocemos cuáles serían los resultados del SC en un grupo de pacientes con lesiones y anatomía favorables para ello. En el supuesto de que fuesen comparables a los de la EAC, el SC podría llegar a desbancarla como primera opción terapéutica, al menos en estos casos, y aquélla quedaría reservada a los no candidatos para tratamiento endovascular. Si esto llegase a acontecer los resultados de la EAC, probablemente empeorarían, ya que se realizarían menos, pero en pacientes con un riesgo mayor de ictus.

Actualmente no existen estudios que permitan emplear SC en pacientes asintomáticos. El CREST reclutó 2.522 pacientes (47% asintomáticos), y sus resultados se conocerán a principios del próximo año. También se espera con interés el desarrollo del TACIT,

que como novedad compara el tratamiento médico junto a EAC y SC. Además, contempla evaluar las características de la placa. Sin embargo, tiene problemas en su financiación y sus directores se dan un año de margen para decidir la viabilidad del proyecto.

Para justificar la indicación del SC en pacientes asintomáticos, éste tendría que minimizar las complicaciones inmediatas, aparte de garantizar los resultados a largo plazo. Pero además, sería preciso identificar un subgrupo de pacientes asintomáticos que presentase mayor riesgo de complicaciones neurológicas en caso de que se les mantuviese sólo con tratamiento médico. Esta selección de pacientes podría hacerse bien mediante la caracterización de la placa u otros métodos [6].

De acuerdo con Naylor, que es muy crítico con el SC, se debería diferenciar entre ‘alto riesgo para cirugía’ y ‘alto riesgo de ictus’. Un paciente con antecedentes de radiación o traqueostomía puede presentar una lesión que no suponga elevado riesgo de ictus. Este paciente debería ser manejado con tratamiento médico. Por el contrario, en otros con alto riesgo para la cirugía, y a su vez alto riesgo de ictus si se mantuviesen sólo con tratamiento médico, se podría aceptar un procedimiento que implicase mayor riesgo que el recomendado por los estándares de la AHA para la EAC, salvo que éste excediese el 10%, en cuyo caso sería preferible el manejo médico [7]. Este razonamiento lógico en la práctica encuentra, por un lado, el escollo de cómo poder calcular de manera tan precisa el riesgo individualizado de un procedimiento y, por otro, la necesidad de valorar el riesgo de ictus que representa una lesión.

Así pues, no cabe duda de que dentro de la estratificación del riesgo, independientemente de la valoración de la comorbilidad que presente el paciente y de las condiciones anatómicas locales, la valoración de la vulnerabilidad de la placa será en el futuro un aspecto primordial. Ésta podría llevarse a cabo mediante la determinación de marcadores biológicos y los métodos de imagen.

Determinación de marcadores biológicos

Para poder entender las diferencias individuales en cuanto a manifestaciones y evolución de la enfermedad, ante una misma exposición a los factores de riesgo, además de la premisa del grado de estenosis, se hará necesario tener en consideración la composición de la placa y su vulnerabilidad (predisposición a la ruptura). Ambas están relacionadas con el proceso inflamatorio crónico que caracteriza a la arteriosclerosis. Este proceso complejo se acompaña de un incremento en sangre de marcadores biológicos inflamatorios como la conocida proteína C reactiva (induce la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, factores tisulares, la proteína 1 quimiotáctica de monocitos y activación del complemento) o el ligando CD40 (CD40 ligando/CD40), considerado un marcador de la fase aguda, tanto del síndrome coronario como de la isquemia cerebral [8].

Teniendo en cuenta que la respuesta inflamatoria está determinada tanto por factores adquiridos como innatos que condicionan la respuesta inmune [9], la identificación de determinados haplotipos que se asocian con mayor riesgo de complicación de la placa también puede resultar útil. Así, Gretarsdottir identificó los haplotipos del gen que codifica la fosfodiesterasa-4D (*PDE4D*), asociado con el riesgo de ictus, y pudo establecer tres categorías, en función de que se asociaran con un riesgo alto, intermedio o protector [10]. Sin embargo, y aparte de la diversidad de polimorfismos que presentan los genes, se hacen necesarios nuevos estudios en los que también se contemplen las interacciones entre genes, ya que éstas tendrían un efecto definitivo en la expresión individual de dichos polimorfismos.

Métodos de imagen

Hace dos décadas, Gray-Weale [11] publicó su clasificación de la placa mediante modo B en función de su ecogenicidad y todavía sigue empleándose a pesar de que tiene un alto grado de subjetividad. Para solventarlo se aplicó el análisis digitalizado a una

imagen en modo B y la determinación de la mediana de la escala de grises (GSM). Las placas con una GSM por debajo de 25 tienen una incidencia de eventos neurológicos del 12,9%, en contraposición al 3% cuando aquella es mayor [12]. Tiene el inconveniente de que las sombras originadas por calcificaciones impedirán una determinación adecuada de la GSM, y que ofrece una valoración global de la placa, sin poder precisar donde se encuentra la zona vulnerable dentro de ésta; lo que podría ser importante, ya que si se halla en íntimo contacto con la luz quizás un procedimiento endovascular comporte mayor riesgo. Con objeto de precisar la distribución y composición de la placa se introdujo el análisis de la distribución de los píxeles (PDA), que resulta prometedor y quizás esta opción pudiera ser incorporada al software ecográfico [13]. También comienzan a ser utilizados nuevos estudios radiológicos de alta resolución como la tomografía computarizada (TC) de 64 detectores y la resonancia magnética (RM) 3.0T. En un intento de valorar la actividad metabólica de la placa y precisar el riesgo de rotura de ésta, se ha empleado la PET con F18-fluorodesoxiglucosa (FDG) asociada a la TC o a la RM. Existe un aumento en la captación de FDG en relación con la presencia de células inflamatorias dentro de la placa y su combinación con la TC o RM permitiría localizar de manera precisa el punto de incorporación del trazador. Es posible que en un futuro estas técnicas lleguen a formar parte del protocolo diagnóstico en pacientes con enfermedad carotídea [14,15].

Innovaciones en los métodos de tratamiento

Tratamiento médico

El tratamiento médico promete ser una pieza clave en el manejo del paciente con estenosis carotídea, tanto en combinación con algún tipo de intervención, como de manera aislada. La tasa acumulada de complicaciones después de tres años en el estudio

SAPPHIRE es del 17%, tanto para la EAC como para el SC, lo cual podría hacer del tratamiento médico la mejor opción en algunos pacientes de alto riesgo [16], aunque no existen estudios al respecto.

Actualmente el clopidogrel proporciona una reducción del riesgo relativo de ictus del 8,7%, que puede ser incluso mayor en pacientes de alto riesgo. En el caso de las estatinas llega a ser del 21% y los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) también demostraron su efecto beneficioso.

El futuro en el tratamiento de la arteriosclerosis pasa por evitar o disminuir el proceso inflamatorio dentro de la placa. Mediante la inmunología y la genética se desarrollarán nuevos fármacos para este cometido, como podrían ser:

– *Fármacos específicos que modulen la activación antigénica de los linfocitos T que existen en la placa de ateroma:* la inducción de una tolerancia, mediante la exposición crónica a través de la mucosa nasal u oral a una dosis baja de un antígeno que se encontrase en el endotelio activado, podría llevar a la producción de linfocitos T-supresores, que migrarían a la placa atraídos por dichos antígenos, y de este modo suprimir la respuesta inflamatoria local. Esto ha podido ser demostrado de forma experimental por Takeda et al [17] quienes, instilando en ratas por vía nasal E-selectina (una proteína específica que se expresa en el endotelio activado), inhibieron la producción de citocina Th1 en la placa de ateroma y lograron disminuir el número de accidentes cerebrovasculares.

– *Medicaciones con efecto antagonista de la región variable de la cadena β del receptor de los linfocitos T:* sabemos que moléculas concretas del HLA de clase II y familias específicas de linfocitos T con una determinada región variable en la cadena β del receptor favorecen la susceptibilidad a determinadas infecciones. Si se consiguiese identificar un origen oligoclonal de linfocitos T que infiltran la placa de ateroma, se podría desarrollar un antagonista que bloquease el receptor

de éstos y así reducir el fenómeno inflamatorio sin llegar a producir una inmunosupresión global. Se ha visto que los pacientes con miastenia grave que desarrollaron de manera espontánea anticuerpos frente al receptor V β 5.1 presentan mejor pronóstico [18]. Esto hace pensar en el concepto de la ‘vacunación’ para la arteriosclerosis. Desarrollando, por ejemplo, fragmentos de péptidos artificiales que bloqueasen determinados receptores del HLA se impediría la presentación del antígeno y así se evitaría la respuesta inmune en una familia determinada de linfocitos T, que se sabe presentan una región variable concreta y asociada con complicaciones en la evolución de la enfermedad arteriosclerótica.

– *Terapia dirigida a un determinado perfil genético:* poder conocer que determinado polimorfismo del perfil genético condiciona la evolución de una enfermedad permitirá plantear una estrategia de prevención y tratamiento más adecuada y quizás centrar el desarrollo de nuevos fármacos de manera más específica. Con la generalización de nuevas técnicas para el estudio completo del genoma, como la microselección SNP (*single nucleotide polymorphism*), seguro que serán descubiertos nuevos genes implicados en la arteriosclerosis carotídea [19].

Endarterectomía carotídea

La EAC ha soportado un riguroso análisis de sus resultados y ha demostrado ser una técnica con una relación coste-efectividad favorable; sirve, pues, como modelo de eficiencia clínica y también para la medicina basada en la evidencia.

Aquí la innovación quizás pudiera tener que ver con una adecuada verificación técnica intraoperatoria del procedimiento [20] o con el desarrollo de nuevas técnicas de valoración hemodinámica, monitorización u otras, que permitiesen determinar la tolerancia cerebral a la isquemia intraoperatoria. Debemos recordar, no obstante, que el estudio GALA [21]

ya ha demostrado que no hay diferencias entre la EAC realizada con anestesia locorregional, teóricamente la monitorización más fiable posible, y la realizada bajo anestesia general. Por lo tanto, el margen que ofrece la EAC para mejorar sus resultados se considera estrecho.

Stenting carotídeo

Los procedimientos endovasculares han irrumpido con éxito en otros territorios y esto ha llevado a su aplicación en la carótida. Los resultados iniciales, fuera de centros con gran experiencia, han sido inferiores a los referidos con la EAC, pero no tan malos como sus detractores pronosticaban, y la técnica del SC se ha ido implantando en el tratamiento de la enfermedad carotídea. La única cuestión es saber cuál será la magnitud del impacto sobre la EAC.

Los resultados a largo plazo publicados recientemente revelan que la tasa de complicaciones neurológicas no difiere de la EAC [22,23]; así pues, la gran asignatura pendiente del SC sigue siendo, por un lado, sus resultados inmediatos y, por otro, quizás la tasa de reestenosis. Para conseguir minimizar las complicaciones perioperatorias, en primer lugar, y teniendo en cuenta que se trata de un procedimiento complejo, debe garantizarse la competencia del operador, lo que implica la necesidad de poseer un profundo conocimiento de la enfermedad (patogenia, evolución natural, formas de tratamiento, etc.), pero fundamentalmente asegurar una destreza técnica que minimice los riesgos. Este último aspecto con frecuencia fue subestimado en los estudios recientes [3,4].

La industria es consciente del gran volumen de mercado y apuesta muy fuerte en este terreno. Las técnicas de protección cerebral, los nuevos dispositivos y los avances técnicos todavía gozan de margen de mejora para disminuir la incidencia de complicaciones y hacer que el SC llegue a ser la primera opción terapéutica. No cabe duda de que se desarrollarán nuevos dispositivos y tipos de *stent*, de muy bajo perfil, basados en la anatomía vascular y en las ca-

racterísticas de la placa. Sabemos que para placas calcificadas se necesitaría un *stent* con resistencia a la compresión radial, pero que mantenga una fuerza de expansión limitada para evitar la hiperplasia; mientras en placas inestables se optaría por un *stent* de celda cerrada, que, sin embargo, todavía conllevarían menor precisión a la hora de su liberación (con una considerable variación en su longitud final en función del calibre del vaso) y también mayor rigidez, lo cual puede originar plicaturas en caso de elongaciones o anatomías tortuosas. Ya se ha diseñado un *stent* mixto, con celda cerrada en su zona central, para mayor contención de la placa, y abierta en los extremos, que confiere mejor adaptabilidad a la anatomía (Cristallo Idealle®, Invatec®).

La innovación en los sistemas de protección cerebral desempeñará un papel determinante para reducir las complicaciones inmediatas. Los sistemas de filtro actuales son conceptualmente atractivos al permitir mantener el flujo en la carótida interna, aunque su mayor problema es tener que cruzar la lesión sin protección, y además existe cierto riesgo de lesión de la carótida interna. El filtro óptimo debería ser simple, seguro y de muy bajo perfil. Por otro lado, los sistemas de oclusión o inversión de flujo ofrecen la ventaja de que la lesión se cruza con la carótida protegida, pero como inconvenientes que no son tolerados en un 5-15 % de los pacientes y que requieren una instrumentación más complicada por tratarse de dispositivos de mayor perfil. Esto conllevará la necesidad de que el operador esté familiarizado con ambas técnicas y a su empleo de manera individualizada, o bien, quizás al desarrollo de un sistema mixto que permitiese proteger la circulación distal previamente al emplazamiento de un filtro por encima de la lesión.

El problema de la reestenosis precisa una mejor definición, empezando por los criterios empleados para determinar su frecuencia (5-21%) [23].

Los *stents* liberadores de fármaco han logrado disminuir la tasa de reestenosis coronaria, aunque se describe trombosis tardía del *stent* debida a un retra-

so en la endotelización que obliga a una antiagregación más intensa y prolongada. La nueva generación de éstos mejorará la endotelización y la cicatrización arterial. Una opción posible podría ser crear un *stent* antitrombótico impregnado en anticuerpos monoclonales que capturen progenitores circulantes de células endoteliales. También se ha planteado retirar el material extraño implantado, y así han surgido los *stents* bioabsorbibles (como los de magnesio, forman sales inorgánicas en el proceso de degradación) y biodegradables (como la polilactida empleada en suturas quirúrgicas, sus productos se incorporan a las distintas vías metabólicas). Su mayor limitación es la reacción inflamatoria que generan, de manera que se considera una alternativa desarrollar un *stent* a la vez liberador de fármaco y reabsorbible [24,25]. La aplicación de *stents* no convencionales en territorio no coronario es experimental, y quizás puedan tener más indicación en el sector popliteodistal e intracranial, donde se registran tasas de reestenosis al año mayores del 30%, que en la carótida extracranal.

Tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo

Los avances más importantes en el tratamiento del ictus isquémico agudo hacen referencia a la recanalización del vaso ocluido. Dado que la fibrinólisis sistémica se muestra poco efectiva (0-33%) para la repermeabilización de las arterias cerebrales más grandes, se combinó la fibrinólisis sistémica con la intraarterial, y se alcanzaron tasas de recanalización

del 66%, que permitieron ampliar el margen terapéutico hasta las seis horas. Entre los dispositivos de embolectomía mecánica para la recanalización de vasos intracraneales, el *MERCI Retriever System* ha ofrecido resultados similares a la fibrinólisis intraarterial y fue aprobado por la FDA en 2003. También se han empleado microcatéteres láser –*Endovascular Photo Acoustic Recanalization (EPAR)*– y ultrasónicos (EKOS MicroLys) capaces de disolver el trombo, además de permitir liberar fibrinolítico local. Por el momento se encuentran en fase experimental, pero la AHA incluye entre sus recomendaciones la fibrinólisis intraarterial (clase I, nivel de evidencia B) y, por primera vez, la trombectomía mecánica (clase IIb, nivel de evidencia B) [26].

El empleo de RM de perfusión-difusión, que permitirá seleccionar los candidatos según la cantidad de tejido cerebral potencialmente salvable (más que en función de criterios temporales), junto con la aparición de nuevos fibrinolíticos y dispositivos de recanalización harán aumentar significativamente el número de pacientes que hay que tratar. Sería poco aceptable denegar la posibilidad de tratamiento por falta de especialistas capacitados para llevar a cabo la técnica; por ello, en Estados Unidos, el Accreditation Council of Graduate Medical Education ha establecido las vías de formación en este campo para tres especialidades: neurología, radiología y neurocirugía [27]. En algunos contextos podría darse la circunstancia de que sea el cirujano vascular quien deba asumir esa terapéutica.

Bibliografía

1. Bosiers M, de Donato G, Deloose K, Verbist J, Peeters P, Casriota F, et al. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 135-41.
2. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen B, Mishkel GJ. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-501.
3. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Brancherou A, Colam B, Rothwell PM, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1660-71.
4. SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239-47.
5. Wiesmann M, Schöpf V, Jansen O, Brückman H. Stent-pro-

- tected angioplasty versus carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis: meta-analysis of randomized trial data. *Eur Radiol* 2008; 18: 2956-66.
6. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, et al. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2009; 49: 902-9.
 7. Naylor AR. Is surgery still generally the first choice intervention in patients with carotid disease? *Surgeon* 2008; 1: 6-12.
 8. Garlichs CS, Kozima S, Fateth-Moghadam S, Handschu R, Tomandl B, Stumpf C, et al. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34: 1417-8.
 9. DeGraba TJ. Immunogenetic susceptibility of atherosclerotic stroke. Implications on current and future treatment of vascular inflammation. *Stroke* 2004; 35 (Suppl I): 2712-9.
 10. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Reynisdottir ST, Manolescu A, Jonsdottir S, Jonsdottir T, et al. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. *Nat Genet* 2003; 35: 131-8.
 11. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR. Carotid artery atherosoma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 676-81.
 12. Biasi GM, Froio A, Dietrich EB, Deleo G, Galimberti S, Minguazzini PM, et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the imaging in carotid angioplasty and risk of stroke study. *Circulation* 2004; 110: 756-62.
 13. Lal BK, Hobson RW, Hameed M, Pappas PJ, Padberg FT Jr, Jamil Z, et al. Noninvasive identification of the unstable carotid plaque. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 167-74.
 14. Haraguchi K, Houkin K, Koyanagi I, Nonaka T, Baba T. Evaluation of carotid plaque composition by computed tomographic angiography and black blood magnetic resonance images. *Minim Invasive Neurosurg* 2008; 51: 91-4.
 15. Ben-Haim S, Israel O. PET/CT for atherosclerotic plaque imaging. *Q J Nucl Mol Imaging* 2006; 50: 53-60.
 16. Van der Vaart MG, Meerwaldt R, Rijnen M, Tio RA, Zeebregts CJ. Endarterectomy or carotid stenting: the quest continues. *Am J Surg* 2008; 195: 259-69.
 17. Takeda H, Spatz M, Ruetzler C, McCarron R, Becker K, Hallenbeck J. Induction of mucosal tolerance to E-selectin prevents ischemic and hemorrhagic stroke in spontaneously hypertensive genetically stroke-prone rats. *Stroke* 2002; 33: 2156-64.
 18. Jambou F, Cohen-Kamiski S. Immunoregulation by V β specific antibodies in myasthenia gravis: mining physiological T cell homeostasis for TCR specific therapy. *Cell Mol Biol* 2003; 49: 181-92.
 19. Juo SH. Genetics of carotid atherosclerosis. *Front Biosci* 2009; 14: 4525-34.
 20. Cancer-Pérez S, Luján-Huertas S, Puras E, Perera M, Gutiérrez M, Alfayate JM. Verificación técnica intraoperatoria de la endarterectomía carotídea. *Angiología* 2004; 56 (Supl 1): S181-90.
 21. GALA Trial Collaborative Group. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery for carotid surgery (GALA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 2132-42.
 22. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 358: 1572-9.
 23. Donato G, Setacci C, Deloose K, Peeters P, Cremonesi A, Bosiers M. Long-term results of carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2008; 48: 141-3.
 24. Nakazawa G, Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. A review of current devices and a look at new technology: drug-eluting stents. *Expert Rev Med Devices* 2009; 6: 33-42.
 25. Bosiers M, Cagiannos C, Deloose K, Verbist J, Peeters P. Drug-eluting stents in the management of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 553-9.
 26. Adams HP Jr, Del Zoppo G, Alberts MJ, Lawrence B, Furlan A, Higashida RT, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655-711.
 27. Janjua N, Brisman JL. Endovascular treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1086-93.