



# Angiología

www.elsevier.es/angiologia



## SECCIÓN MEDICINA VASCULAR. MESA REDONDA: ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA VASCULAR — ANGIOLOGÍA

### Tratamiento médico de la estenosis carotídea

C. de la Cruz Cosme<sup>a</sup> y A. Rodríguez Morata<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Servicio de Neurología, Hospital Quirón Málaga, Málaga, España

<sup>b</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

En los últimos 10 años, la introducción del llamado tratamiento médico intensivo ha modificado sensiblemente el pronóstico de los pacientes con estenosis carotídea sintomática y asintomática. Tanto los pacientes con indicación quirúrgica como los que no la tienen, que son la mayoría, pueden beneficiarse de nuevas terapias y combinaciones sinérgicas e individualizadas de antiagregantes, antihipertensivos, hipolipemiantes y otros fármacos y medidas higiénico-dietéticas que estabilizan la placa, detienen o incluso revierten su crecimiento, y eventualmente reducen de forma drástica el riesgo de eventos, no ya vasculares cerebrales, sino de cualquier localización, incrementando la expectativa vital y funcional del paciente con ateromatosis carotídea. El objetivo de esta revisión es aglutinar los conocimientos existentes hasta la fecha sobre medidas no quirúrgicas de utilidad en el manejo de la placa carotídea, elaborando un compendio de las recomendaciones publicadas por las principales sociedades científicas interesadas, y recogiendo la información científica en que aquellas se sustentan.

#### Introducción y objetivo

La ateromatosis carotídea (AC) es una entidad prevalente en nuestro medio, y una causa frecuente de ictus, explicando un 15-30% de los casos<sup>1,2</sup>. Un metaanálisis de estudios poblacionales encontró una prevalencia para la estenosis carotídea asintomática (ECA) moderada (50-69%) y sexo masculino por grupos de edad de entre el 0,2% (< 50 años de edad) y el 7,5% (> 80 años), mientras que para el femenino fue de entre un casi 0% (< 50 años) hasta el 5% (> 80 años). Para la ECA grave (70-99%), la prevalencia entre los hombres osciló

entre el 0,1% (< 50 años) y el 3,1% (> 80 años), mientras que en el grupo de mujeres se encontraba entre un práctico 0% (< 50 años) y un 0,9% (> 80 años)<sup>3</sup>.

Se suele aceptar que un intervalo de 6 meses desde los síntomas (déficit hemisférico o amaurosis fugaz ipsilateral) marca la frontera entre ECS y ECA<sup>4,5</sup>, aunque algunos autores lo prolongan hasta los 12 meses<sup>6</sup>. No obstante, el mayor beneficio quirúrgico sobre el manejo médico estricto se obtiene en pacientes con ECS intervenidos en la segunda semana tras el evento<sup>7</sup>. De hecho, el riesgo de recurrencia en ECS > 50% en el primer mes tras un evento es del 20-30% frente a un 0,2% en los 30 días siguientes a la detección de una ECA<sup>8</sup>.

El estudio NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) demostró un beneficio franco de la trombo-endarterectomía (TEA) sobre el tratamiento médico en sujetos con ECS > 70%, con un NNT (número necesario a tratar) de 14 para eventos totales y 6 para invalidantes, mientras que para las estenosis del 50-69% el beneficio era menor (NNT = 22 para eventos invalidantes); las ECS < 50% no se beneficiaban de la TEA<sup>4</sup>. Para la ECA, sin embargo, los márgenes obtenidos en los grandes ensayos Veteran Affairs<sup>9</sup>, Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)<sup>10</sup> y Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)<sup>11</sup>, fueron mucho más discretos, con un NNT de 40 en los 2 últimos para evitar ictus invalidante en los 3 años siguientes, y 19-20 para cualquier tipo de evento atribuible, en los casos de ECA > 70%, constituyendo un beneficio ya marginal en aquel entonces y probablemente aún menor con los avances en el tratamiento médico actual, que incrementarían el NNT, salvo criterios individuales de especial riesgo que eventualmente permitirían la selección de pacientes que seguirían obteniendo un beneficio quirúrgico claro<sup>12</sup>.

De esta manera, la introducción del llamado tratamiento médico intensivo (TMI) o “*Best Medical Treatment*”, constituido en paradigma desde el año 2003, con intervención sobre hábitos de vida, uso de antiagregantes, estatinas, hipotensores (principalmente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina —IECA—) e hipoglucemiantes de forma óptima, ha venido a modificar la tendencia intervencionista sobre un subgrupo de pacientes que ya obtenían un beneficio mínimo o nulo de la actitud intervencionista<sup>13,14</sup>, estimándose que solo un 5% de los sujetos con ECA obtendrían un beneficio claro de la cirugía<sup>15</sup>. Su aplicación precoz en sujetos con ECS atendidos y asesorados al respecto en las primeras 24 h tras el evento demostró una reducción del riesgo de recidiva del 10,2 al 2,1% en los 90 días siguientes<sup>16</sup>; y un estudio de detección de microembolias cerebrales como marcador de riesgo de ictus subsecuente en sujetos con ECA<sup>17</sup> demostró no solo que dicho parámetro era válido a tal efecto (riesgo anual de ictus del 15,6% en sujetos con microembolias frente al 1% en pacientes sin ellas), sino que había diferencias significativas en la presencia de microembolias y el consiguiente riesgo de ictus en un subanálisis por fecha de inclusión considerando los participantes incluidos antes y después de 2003, cuando se instauró el concepto de TMI, siendo la prevalencia de microembolias de un 12,6 frente a un 3,7% respectivamente, lo que se trasladaba a una también significativa menor incidencia de ictus, infarto de miocardio, muerte y necesidad final de endarterectomía en el grupo con TMI<sup>18</sup>. Si a esto se añade que el índice de reestenosis tras TEA de una placa estable (ECA) es de casi el doble que cuando se extirpa una placa inestable (ECS)<sup>19</sup>, la actitud conservadora cobra, si cabe, más sentido.

No hay que olvidar que en todos los estudios mencionados se comparaba la cirugía con el tratamiento médico, que merece todo paciente con AC, sea o no candidato a revascularización, y que además la AC constituye un marcador de riesgo vascular no solo local, sino global, como demuestran los hechos de que un 30-50% de los sujetos con AC tienen enfermedad coronaria silente<sup>20</sup>, que la mortalidad por infarto de miocardio llega al 39% de los supervivientes de ictus a los 5 años<sup>21</sup>, o que casi la mitad de los ictus acontecidos evolutivamente en el territorio de una ECA son de origen lacunar o cardioembólico y por tanto no prevenibles mediante TEA<sup>22</sup>. Por todo ello, tanto los pacientes que son candidatos a intervención como aquellos que no van a beneficiarse de esta deben recibir un tratamiento médico óptimo.

## Desarrollo

Las últimas guías publicadas por la American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)<sup>23</sup>, la European Stroke Organization (ESO)<sup>24</sup>, la Sociedad Española de Neurología (SEN)<sup>25</sup> y la Society for Vascular Surgery<sup>26</sup>, todas con muchas similitudes, difieren básicamente en el grado de recomendación de TEA (o angioplastia con *stent* únicamente si la primera encuentra contraindicaciones) en ECA mayor al 70% y ECS del 50-70%. Aunque todas apuntan que el equipo quirúrgico debe tener una morbilidad inferior al 3% la primera y 6% para la segunda, y la esperanza de vida del paciente ser mayor a 3 y 5 años respectivamente, las 3 primeras siguen condicionando la cirugía a una valoración

individual de cada caso ante los avances en el tratamiento médico, que sería el de elección, y considerando la edad, género y comorbilidad asociados, mientras que la última la considera directamente como tratamiento de elección. Todas coinciden en que los pacientes con ECS > 70% deben ser intervenidos y en que para la ECA < 70% y la ECS < 50% el TMI es la elección, obviando la intervención.

A continuación se resumen las recomendaciones de las citadas guías de práctica clínica en el tratamiento médico de la estenosis carotídea (EC), y se profundiza en los datos disponibles de evidencia específica al respecto.

## Medidas higiénico-dietéticas

### Dieta y actividad física

Se recomienda a los pacientes con ECA un estilo de vida saludable basado en una dieta mediterránea (baja en sal y grasas saturadas, alta en verdura, fruta y fibra) y una actividad deportiva de al menos 30 min diarios entre 3<sup>27</sup> y 5<sup>25,28</sup> días a la semana, con un objetivo de índice de masa corporal menor a 25 kg/m<sup>2</sup><sup>28</sup> aunque no hay evidencia científica específica para este tipo de pacientes<sup>5</sup>. Un metaanálisis demostró que un grado elevado de actividad física era un factor protector para sufrir un primer ictus con un *hazard ratio* (HR) de 0,73<sup>29</sup>. También se ha recomendado el despistaje de síndrome de apnea obstructiva durante el sueño, ya que se trata de un factor más de riesgo vascular tratable con el empleo de CPAP<sup>28</sup>.

### Abandono del hábito tabáquico y etílico

Todos los pacientes con ECA o ECS deben recibir consejo para suspender el hábito tabáquico, ofreciéndoles, si precisan, la adhesión a programas especializados, como medida de prevención de progresión de la AC<sup>5,27</sup>. El abandono del hábito puede reducir hasta en un 50% el riesgo de sufrir un evento cerebrovascular<sup>30</sup>. Estos datos no se han extraído de grupos de sujetos con EC.

También se recomienda evitar el consumo abusivo de alcohol<sup>24</sup>, ante la existencia de estudios que demuestran el incremento de riesgo de ictus con un consumo severo (> 60 g/día, riesgo relativo [RR] 1,69), frente a la reducción cuando se realiza un consumo moderado (12-24 g/día, RR 0,72) o ligero (< 12 g/día, RR 0,80)<sup>31</sup>. La curva de riesgo de ictus hemorrágico es lineal con el incremento en el consumo de alcohol, mientras que la de isquémico tiene forma de J con mayor riesgo para los abstemios que en los casos de consumo moderado; se recomienda que los hombres no consuman más de 2 ni las mujeres más de una unidad de alcohol al día (vino)<sup>25</sup>.

## Medidas farmacológicas

### Hipertensión arterial

Se recomienda mantener cifras bajo 140/90 mmHg en pacientes con ECA, haciendo uso de la medicación disponible, mientras que para ECS se recomienda evitar su uso durante la fase hiperaguda y aunque se sabe que el uso de medica-

ción hipotensora tras esta reduce el riesgo de nuevo evento, no se ha establecido una cifra objetivo clara<sup>5,27</sup>. En el caso de pacientes con ECA y diabetes mellitus o insuficiencia renal, se establece un objetivo más exigente de cifras bajo 130/80 mmHg<sup>28</sup>. Tanto pacientes con antecedente de hipertensión como los que no lo tienen, deben ser tratados con fármacos con esos objetivos<sup>24</sup>.

Debe tenerse especial precaución en el uso de hipotensores en sujetos con estenosis bilateral o unilateral crítica, por el riesgo de isquemia hemodinámica<sup>32</sup>, ya que la autorregulación cerebral suele estar perdida y la perfusión depende de la presión arterial (PA) sistémica<sup>8</sup>. Un estudio demostró que el riesgo de sufrir un evento cerebral a 5 años en sujetos con estenosis > 70% bilateral o estenosis > 70% de un lado y oclusión del otro, era casi el triple (64,3 frente a 24,2%;  $p = 0,002$ ) cuando las cifras de PA sistólica se mantenían bajo 150 mmHg<sup>33</sup>.

Distintos estudios han demostrado que el control de la PA repercute en un menor riesgo de eventos cerebrovasculares. Se ha calculado que por cada 5 o 10 mmHg de reducción de las cifras diastólicas o sistólicas habituales, se consigue una reducción del 34 y 28% del riesgo de ictus, respectivamente<sup>34</sup>. Hay estudios significativos para ramipril<sup>35</sup>, la combinación perindopril-indapamida<sup>36</sup>, candesartán<sup>37</sup> y eprosartán<sup>38</sup> en sujetos con ictus previo sin limitarse a sujetos con EC<sup>39</sup>. No obstante, la elección del hipotensor debe regirse por la comorbilidad del paciente, por ejemplo escogiendo IECA en diabéticos para reducir el riesgo de fallo renal<sup>28</sup>.

## Hiperlipemia

El tratamiento con estatinas debe recomendarse a todos los pacientes con aterosclerosis carotídea cuyo nivel de LDL supere los 100 mg/dl en el caso de la ECA y cuando supere los 70 mg/dl en el caso de la ECS. En el caso de pacientes diabéticos con ECA también se debe plantear un objetivo LDL < 70 mg/dl, recomendación que también podría extenderse a sujetos con enfermedad coronaria, con coincidencia de múltiples factores de riesgo vascular, o incluso niveles séricos elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad<sup>28</sup>. Si pese a ello no se alcanza el objetivo, o si hay intolerancia a estatinas, puede añadirse o probarse otro fármaco como el colestipol y la niacina<sup>5,27</sup>.

Los estudios que avalan la eficacia de las estatinas en la expresión clínica de la EC de forma específica son escasos. El ensayo clínico SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) demostró que el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día reduce el riesgo de ictus en un 22% en 5 años<sup>40</sup>, beneficio que, en estudio por subgrupos, aumentaba hasta el 33% en los sujetos con estenosis carotídea; en estos pacientes el tratamiento reducía en un 56% la necesidad ulterior de cirugía carotídea<sup>41</sup>. Por ello, la guía de la SEN recomienda que todos los pacientes con AIT o infarto cerebral de etiología aterotrombótica o por enfermedad de pequeño vaso deben recibir tratamiento con atorvastatina 80 mg al día<sup>25</sup>.

Varios estudios avalan el potencial de las estatinas en la estabilización, e incluso regresión de la placa carotídea, en base a sus efectos pleiotrópicos, aún más relevantes que los hipolipemiantes. Un estudio retrospectivo sobre 67 sujetos con ECA de entre un 16 y un 49% demostró que había di-

ferencias significativas ( $p = 0,026$ ) en el incremento anual del volumen mural entre los sujetos que no las tomaban ( $22,4 \pm 35,6$  mm<sup>3</sup>/año) y los que sí ( $0,9 \pm 38$  mm<sup>3</sup>/año)<sup>42</sup>. Se han publicado múltiples estudios afines que demuestran mayor o menor efecto de las distintas estatinas sobre el índice íntima media carotídeo (IMC)<sup>43-45</sup>, aunque el estudio de resultado más espectacular demostró la reducción del grado de EC (estenosis media a la inclusión 60%) en tratamiento a largo plazo con simvastatina, consiguiéndose una reducción media del 13,5% en 24 meses<sup>46</sup>.

Aunque no hay evidencia sólida de la influencia de los triglicéridos en la EC, ni los fibratos han demostrado disminuir el riesgo de evento en estos pacientes<sup>5</sup>, algunos autores recomiendan mantener valores bajo 150 mg/dl<sup>47</sup>. También se ha emitido la recomendación de mantener el colesterol HDL sobre 40 mg/dl, aunque sin evidencia de soporte<sup>47</sup>. Otros fármacos como el colestipol (secuestrador de ácidos biliares, lo que incrementa la eliminación de LDL mediante su transformación en dichos ácidos) y la niacina (que incrementa la fracción HDL) han demostrado corregir la progresión del índice íntima-media<sup>48</sup>, mientras que el ezetimibe ha obtenido resultados contradictorios en la corrección de la progresión de la ateromatosis carotídea<sup>49,50</sup>.

## Diabetes mellitus

La diabetes debe controlarse con dieta, ejercicio y los fármacos precisos en los pacientes con EC de igual modo que en otro tipo de enfermos, con un objetivo de glicohemoglobina bajo el 7%<sup>28</sup>. No obstante, el beneficio de la llamada terapia intensiva hipoglucemiante para una glicohemoglobina bajo un 6,5-6% de cara a la prevención del ictus en estos sujetos, no ha sido aún firmemente demostrado, frente al riesgo de hipoglucemia asociado<sup>5,27</sup>.

Hay un estudio con pioglitazona que compara la recidiva de ictus entre sujetos con DM-2 no insulina-dependientes que reciben el fármaco y los que no, demostrando una reducción significativa de eventos ulteriores con un HR de 0,53<sup>51</sup>. Este estudio propició la recomendación de la ESO para su uso en diabéticos que no precisaban insulina<sup>24</sup>.

## Fármacos antiplaquetarios

El ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis de 75 a 325 mg al día es la droga de elección para sujetos con aterosclerosis carotídea de cara a la prevención de ictus en ECS y de otros eventos vasculares como el infarto de miocardio, y aunque su beneficio no está claramente documentado para la prevención primaria de ictus en sujetos con ECA, se debe considerar su indicación<sup>5,27-28</sup>. Para los pacientes con ECS, en los que se recomienda la administración precoz de AAS, ante la evidencia de reducción en el riesgo de eventos en los días siguientes<sup>52</sup> sin incremento de las complicaciones hemorrágicas<sup>16</sup>, el triflusal a dosis de 600 mg/día se acepta con similar grado de recomendación<sup>53</sup> mientras que se ponen en segundo plano las opciones de clopidogrel (75 mg/día, con posibilidad de dosis de carga inicial de 300 mg ya que existen datos que avalan su seguridad en el ictus isquémico agudo<sup>54,55</sup>) o la combinación AAS-dipiridamol (25-200 mg/12 h), pese a la ausencia de estudios específicos en EC. No se recomienda la asociación AAS-clopidogrel en principio, por incremento del riesgo de hemorragias sin

demostrar un mayor beneficio, según se concluyó en los estudios más potentes<sup>56,57</sup>, si bien mantenido durante un período de tiempo reducido (90 días) ese riesgo podría eliminarse permaneciendo el beneficio en la prevención de recidivas<sup>54</sup>, cuyo riesgo es especialmente elevado durante los 3 meses siguientes al evento cerebral<sup>5,27</sup>. En este sentido, algunos autores recomiendan considerar la asociación de inicio en las primeras 24 h tras un evento menor o AIT en ECS, ya que hay datos que sugieren una mayor eficacia<sup>54</sup> o bien cuando sea posible demostrar la persistencia de microembolias en subsiguientes monitorizaciones resistentes a las demás pautas de antiagregación durante la primera semana tras un evento menor en sujetos con ECS > 50%, sujetos en que el estudio CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis) (n = 110) demostró reducir las microembolias al 44% de los sometidos a doble antiagregación (clopidogrel 300 mg en carga seguido de 75 mg al día más AAS 75 mg/día) frente al 73% en quienes solo tomaron AAS 75 mg/día (p = 0,0046), a la vez que se reducía el riesgo de ictus ipsilateral subsiguiente<sup>58</sup>.

Hace cerca de 20 años distintos estudios demostraron la eficacia del AAS en la prevención secundaria del ictus tanto en la fase aguda (reducción del riesgo relativo —RRR— del 24-28% en las 4-2 semanas siguientes al evento a dosis de 160-300 mg/día; p < 0,05)<sup>59,60</sup> como crónica (RRR del 15-18% en ictus o muerte tras un primer evento menor o transitorio; p < 0,05, sin diferencias globales de eficacia para un rango de dosis de 30 a 1.200 mg/día)<sup>61-63</sup>, y algo más tarde el estudio CAPRIE mostró una tendencia a la superioridad de clopidogrel sobre AAS (RRR 8,7%; p = 0,043 para sujetos con antecedente reciente isquémico cerebral, cardíaco o periférico, pero no significativa para si se aislaba el subgrupo de sujetos con antecedente cerebral)<sup>64</sup>. Por otra parte, el uso concomitante de AAS y clopidogrel a largo plazo no demostró un beneficio claro en cuanto a RRR de evento cerebral isquémico, sobre todo porque el riesgo de hemorragias se disparaba<sup>57,65</sup>, mientras que la combinación de AAS y dipiridamol sí demostró un incremento de la protección frente a AAS solo (prácticamente una duplicación de la RRR, de un 18% con AAS sola a un 36% con la combinación)<sup>56,66</sup>, pero no frente a clopidogrel<sup>67</sup>. Por último, mencionar que triflusal ha demostrado similar eficacia que AAS pero con menos efectos adversos para evitar la recurrencia de ictus, aunque los estudios no se limitaron a pacientes con EC<sup>68</sup>, por lo que no se recoge recomendación al respecto a excepción de la guía de la SEN, donde a dosis de 600 mg/día se pone al nivel de recomendación del AAS<sup>53</sup>. Todos estos estudios fueron realizados sobre muestras de sujetos con enfermedad vascular sin discernir origen en estenosis carotídea o a otro nivel<sup>39</sup>.

Cabe decir aquí que hasta un 37% de los pacientes pueden sufrir un fenómeno de resistencia a la aspirina, entendido como un déficit en el efecto antiagregante buscado, porcentaje que decrece al aumentar la dosis<sup>69</sup>. Sin embargo, no hay acuerdo sobre el test de resistencia plaquetaria a aplicar en la práctica clínica ni sobre su posible aplicabilidad real<sup>5</sup>, y en los casos en que la antiagregación fracasa en evitar otro evento, no hay consenso sobre la actitud farmacológica a tomar<sup>5</sup>. Lo razonable sería incrementar la dosis de AAS o bien utilizar clopidogrel como alternativa, pero algunos pacientes tampoco encuentran el efecto antiagre-

gante con incremento de dosis de AAS, y la resistencia a clopidogrel también se ha descrito<sup>70</sup>, llegando a ser del 29% de casos<sup>71</sup>. Esto sugiere plantear la determinación previa de resistencia a cada fármaco y dosis como una hipotética manera de establecer un tratamiento óptimo antes de que acontezca un evento.

Por último, y aunque no tiene la indicación en ictus isquémico (II) en nuestro país, cabe mencionar el posible papel de cilostazol en la prevención del ictus. El estudio *Second Cilostazol Stroke Prevention Study* (CSPS2) en pacientes asiáticos con II mostró que cilostazol (100 mg/12 h) no era inferior, e incluso podría ser superior, al AAS (81 mg/d) en prevención de recurrencias de ictus, con menor frecuencia de complicaciones hemorrágicas<sup>72</sup>. Un reciente metaanálisis Cochrane confirma la superioridad de cilostazol frente a AAS en la prevención de recurrencias en pacientes con ictus isquémico<sup>73</sup>. El potencial de esta droga llega al punto de que un metaanálisis de varios estudios concluye que tiene un efecto real evitando la progresión o estabilizando el índice íntima-media carotídeo<sup>74</sup>. Incluso hay trabajos que encuentran un papel de la molécula en la prevención de la progresión de la ECA, reduciendo en un 84% la posibilidad de que ocurra, y siendo esta de media un 75% menor que en los casos control (p = 0,03)<sup>75</sup> e incluso en la progresión de la ECS a nivel intracraneal<sup>76</sup>. Por otra parte, se ha descrito un incremento en el índice de inhibición plaquetaria añadiendo cilostazol en el tratamiento de sujetos con resistencia a clopidogrel, del 42 al 65%, por lo que habría que tenerlo en cuenta como alternativa última a una resistencia documentada al resto de antiagregantes<sup>71</sup>.

## Fármacos anticoagulantes

La terapia anticoagulante ocupa un segundo plano en la prevención de ictus en sujetos con EC, sin evidencia sólida que apoye un adecuado riesgo-beneficio<sup>5,32</sup>. Su uso se limita en principio a sujetos en que no puedan usarse antiagregantes (contraindicación, intolerancia) u otra indicación médica propicie su uso<sup>53</sup>, principalmente la cardiopatía de alto riesgo cardioembólico, siendo la elección en este caso los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol en nuestro medio) para un INR de 2-3. El uso de anticoagulantes parenterales (heparinas) no se recomienda ni siquiera con esta indicación.

Determinadas situaciones han sido objeto de controversia con sugerencia de uso de anticoagulación, aunque sin evidencia sólida que lo justifique:

- Trombos móviles sobre placas de arteria carótida interna. Aunque en los casos no asociados a ictus el consenso se orienta clásicamente a la extracción mecánica preferentemente por TEA<sup>77</sup>, su detección en el contexto de un ictus, donde el riesgo de complicaciones perioperatorias es mayor, parece inclinar la decisión clínica hacia la hipocoagulación inicial con heparinas y posterior paso a antagonistas de la vitamina K para proceder a la cirugía en un segundo tiempo<sup>78</sup>.
- Los eventos progresivos o de repetición pese a tratamiento antiagregante han sido clásicamente objeto de hipocoagulación con heparina parenteral, pero no hay ninguna evidencia científica que apoye esta actitud, frente al riesgo hemorrágico inherente a su uso<sup>79</sup>.

## Otras dianas terapéuticas

### Agentes infecciosos

Un metaanálisis reciente concluyó que existe evidencia suficiente para considerar la contribución de ciertos patógenos en la patogénesis, remodelación y ruptura de la placa carotídea, ya sea de forma directa (colonización con lesión endotelial) o mediante un efecto proinflamatorio local (vasculitis) o sistémico (activación de linfocitos T o incremento del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) que pueden influir en este proceso; el agente con mayor evidencia sería el virus de la hepatitis C, mientras que para *Chlamydia pneumoniae*, *H. pylori*, *Borrelia burgdorferi*, patógenos bacterianos dentales varios, virus herpes simple, virus de la hepatitis B, enterovirus, influenza, citomegalovirus y virus de inmunodeficiencia humana los resultados fueron más escasos o contradictorios; por último se consideraron negativos para *Mycoplasma tuberculosis*, difteria y estafilococo<sup>80</sup>. Se ha publicado incluso una relación significativa entre el llamado índice de carga infecciosa, calculado por seropositividad a varios agentes (*C. pneumoniae*, *H. pylori*, citomegalovirus y virus herpes simple 1 y 2) y el grosor de la placa carotídea<sup>81</sup>. Pese a estos datos, es necesario seguir recopilando evidencia de la influencia de los mencionados y otros agentes, obtener datos de su mecanismo fisiopatológico, y demostrar si su tratamiento con agentes antimicrobianos o mediante vacunación puede tener alguna repercusión sobre la génesis, progresión y expresión de la placa carotídea.

### Vitaminas

Aunque un metaanálisis (no específico de EC) demostró que el consumo continuado a largo plazo de suplemento de ácido fólico podía reducir el riesgo de ictus en prevención primaria (HR 0,82)<sup>82</sup>, no se ha emitido recomendación al respecto en las guías. Esta y otras vitaminas se desaconsejan<sup>24</sup>.

### Terapia hormonal

La terapia hormonal sustitutiva se desaconseja<sup>24,25</sup> porque ha demostrado ser un factor de riesgo de ictus más que un protector<sup>83</sup>.

## Conclusiones

Todos los pacientes con EC son candidatos a un tratamiento médico óptimo e individualizado en función del riesgo atribuible a las características de la placa y la comorbilidad de cada cual. En la mayoría de casos el TMI es la elección terapéutica; solo en el subgrupo de ECS > 70% la cirugía es el tratamiento electivo sin lugar a dudas. Y en otros subgrupos, como la ECS 50-70% o la ECA > 70% se ha generado controversia en la literatura de los últimos años. Los datos más recientes desequilibran la balanza, en estos últimos casos, a elegir el TMI y reducir la indicación quirúrgica a pacientes seleccionados minuciosamente que sí podrían beneficiarse de dicho tratamiento, ya sea mediante estudios de determinación del riesgo de nuevos eventos o efectos cognitivos atribuibles a la hipoperfusión crónica<sup>12</sup>, o incluso por situaciones especiales como la intolerancia al tratamiento mé-

dico, la no adhesión al mismo o el estrés psicológico que en algunos sujetos supone vivir portando una lesión con potencial protrombótico<sup>84</sup>. No hay que olvidar además que la preferencia de los pacientes, bien informados, debe ser tenida en cuenta; un estudio de encuesta sobre la actitud que preferirían para tratar una ECA > 70%, considerando un riesgo de ictus a los 5 años con tratamiento médico del 11% (mayor que lo reportado en estudios recientes), frente al perioperatorio del 3% con TEA (resultado óptimo posiblemente no reproducible en la mayoría de centros) y 5% con *stenting*, demostró que la mayoría de pacientes escogían la opción farmacológica (48%) frente a la TEA (30%) o el *stenting* (22%)<sup>85</sup>. Dicha elección no es ninguna barbaridad, todo lo contrario, en cuanto se ha estimado que el tratamiento médico intensivo puede suponer una RRR del 40% respecto al riesgo considerado en los grandes ensayos de cirugía en ECA y ECS<sup>86</sup>. Por último, y por mencionar la tan de moda perspectiva economicista, una revisión sistemática reciente concluyó que no hay estudios de calidad para establecer qué tratamiento, el médico, o el quirúrgico, es el más coste-efectivo en estenosis carotídea > 70%<sup>87</sup>.

No obstante, más allá del debate médico-quirúrgico conviene recordar que los pacientes con AC tienen un riesgo considerable de eventos vasculares en otros territorios y que, por lo tanto, son candidatos a un TMI individualizado independientemente de que vayan a ser o no sometidos a reparación mecánica.

Por último, es importante recordar que el paciente con EC debe ser considerado de forma integral y multidisciplinar desde su presentación sintomática o su detección incidental, pasando por la caracterización pormenorizada de su situación vascular cerebral, neurológica y sistémica, y llegando hasta la decisión consensuada del abordaje, médico o médico-quirúrgico, que le ofrezca un mejor balance beneficio-riesgo. Tarea esta de gran responsabilidad y repercusión en que principalmente neurólogos y cirujanos vasculares, junto a otros profesionales implicados (radiólogos, cardiólogos, internistas, endocrinólogos, etc.), deben trabajar sinérgicamente y con criterios afines basados en la evidencia científica y el sentido común.

## Bibliografía

- Petty GW, Brown RD, Whisnant JP. Ischemic stroke subtypes: A population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*. 1999;30:2513-6.
- Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke*. 1992;23:486-91.
- De Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: An individual participant data meta-analysis. *Stroke*. 2010;41:1294-7.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators. Clinical Alert: Benefit of Carotid Endarterectomy for Patients With High-grade Stenosis of the Internal Carotid Artery National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke and Trauma Division. *Stroke*. 1991;22:816-7.
- 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 A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis, Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:e16-94.
6. Calvillo-King L, Xuan L, Zhang S, Tuhim S, Halm A. Predicting risk of perioperative death and Stroke. after carotid endarterectomy in asymptomatic patients. *Stroke*. 2010;41:2786-94.
7. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Carotid Endarterectomy Trialist Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363:915-24.
8. Rothwell PM. Medical and surgical management of symptomatic carotid stenosis. *Int J Stroke*. 2006;1:140-9.
9. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Veteran Affairs Cooperative Study Group. Efficacy of carotid CEA for asymptomatic carotid stenosis. *N Eng J Med*. 1993;328:221-7.
10. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273:1421-9.
11. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal Strokes by successful carotid CEA in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-502.
12. De la Cruz-Cosme C, Segura T. Estenosis carotídea asintomática grave: una perspectiva neurológica. *Rev Neurol*. 2012;55:283-96.
13. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16:311-37.
14. Bhattacharya P, Chaturvedi S. Intensive Medical Therapy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *Curr Cardiol Res*. 2011;13:18-23.
15. Selim MH, Molina CA. Medical versus surgical treatment of asymptomatic carotid stenosis: The ever-changing nature of evidence-based medicine. *Stroke*. 2011;42:1156-7.
16. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN et al. Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor Stroke on early recurrent Stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370:1432-42.
17. Spence JD, Tamayo A, Lowrie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2005;36:2373-8.
18. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Muñoz C, Hackam DG, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol*. 2010;67:180-6.
19. De Borst GJ, Moll F. Biology and treatment of recurrent carotid stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012;53 Suppl 1):27-34.
20. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic Stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2003;34:2310-22.
21. Cohen JE, Itshayek E. Asymptomatic carotid stenosis: Natural History versus Therapy. *IMAJ*. 2010;12:237-42.
22. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, et al. The causes and risk of Stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 2000;342:1693-700.
23. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of Stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517-84.
24. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic Stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507.
25. Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic Stroke and TIA (I). Update on risk factors and life style. *Neurologia*. 2012;27:560-74.
26. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK; Society for Vascular Surgery. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg*. 2011;54:e1-31. doi: 10.1016/j.jvs.2011.07.031
27. Eckstein HH. Evidence-based management of carotid stenosis: recommendations from international guidelines. *J Cardiovasc Surg*. 2012;53 Suppl 1:3-13.
28. Lanzino G, Tallarita T, Rabinstein MD. Internal carotid artery stenosis: Natural history and management. *Semin Neurol*. 2010;30:518-27.
29. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and Stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34:2475-81.
30. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Cigarette smoking and risk of Stroke in middle-aged women. *N Engl J Med*. 1988;318:937-41.
31. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of Stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:579-88.
32. Lanzino G, Rabinstein AA, Brown RD. Treatment of carotid stenosis: Medical therapy, surgery or stenting? *Mayo Clin Proc*. 2009;84:362-8.
33. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD, Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between blood pressure and Stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*. 2003;34:2583-90.
34. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattey J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of Stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*. 1996;313:147.
35. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B et al. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing Stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 2002;324:699-702.
36. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous Stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
37. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003;34:1699-703.
38. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-26.

39. Kolkert JL, Meerwaldt R, Lefrandt JD, Geelkerken RH, Zeebregts CJ. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. Medical treatment in carotid artery intervention. 2011;52:803-19.
40. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after Stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
41. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2008;39:3297-302.
42. Underhill HR, Yuan C, Yarnykh VL, Chu B, Oikawa M, Polissar NL, et al. Arterial remodeling in subclinical carotid artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1381-9.
43. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto SN, Umemoto T. Effects of atorvastatin on carotid intima media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2012;159:69-72.
44. Nohara R, Daida H, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, et al. Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators. Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients: Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) study. *Circ J*. 2012;76:221-9.
45. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:108-21.
46. Hegland O, Dickstein K, Larsen JP. Effect of simvastatin in preventing progression of carotid artery stenosis. *Am J Cardiol*. 2001;87:643-5, A10.
47. Mughal MM, Khan MK, DeMarco JK, Mashid A, Shamoud F, Abela GS. Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9:1315-30.
48. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation*. 1993;88:20-8.
49. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.
50. Bogiatzi C, Spence JD. Ezetimibe and regression of carotid atherosclerosis: importance of measuring plaque burden. *Stroke*. 2012;43:1153-5.
51. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous Stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events 04. *Stroke*. 2007;38:865-73.
52. Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007;6:953-60.
53. Fuentes B, Gállego J, Gil-Núñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic Stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type. *Neurologia*. 2011 Sep 19. Disponible en: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0213-4853\(11\)00262-3.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0213-4853(11)00262-3.pdf)
54. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. FASTER Investigators. Fast Assessment of Stroke and Transient Ischaemic Attack to Prevent Early Recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:961-9.
55. Leung LY, Albright KC, Boehme AK, Tarsia J, Shah KR, Siegler JE, et al. Short-term Bleeding Events Observed with Clopidogrel Loading in Acute Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013 Epub 2013 Mar 28. Disponible en: [http://www.Strokejournal.org/article/S1052-3057\(13\)00065-7/pdf](http://www.Strokejournal.org/article/S1052-3057(13)00065-7/pdf)
56. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of Stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13.
57. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
58. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111:2233-40.
59. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic Stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349:1641-9.
60. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic Stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349:1569-81.
61. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet*. 1991;338:1345-9.
62. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1991;325:1261-6.
63. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:1044-54.
64. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329-39.
65. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic Stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-7.
66. ESPIRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-73.
67. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent Stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238-51.
68. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Álvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD004296.
69. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35:175-8.
70. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-62.
71. Maruyama H, Takeda H, Dembo T, Nagoya H, Kato Y, Fukuoka T, et al. Clopidogrel resistance and the effect of combination cilostazol in patients with ischemic Stroke or carotid artery stenosis using the VerifyNow P2Y12 Assay. *Intern Med*. 2011;50:695-8.

72. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, et al. Cilostazol for prevention of secondary Stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:959-68.
73. Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after Stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD008076.
74. Geng DF, Deng J, Jin DM, Wu W, Wang JF. Effect of cilostazol on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;220:177-83.
75. Kato T, Sakai H, Takagi T, Nishimura Y. Cilostazol prevents progression of asymptomatic carotid artery stenosis in patients with contralateral carotid artery stenting. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:1262-6.
76. Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke*. 2005;36:782-6.
77. Takach TJ, Round ME, Frazier OH. Preocclusive thrombosis of an internal carotid artery. *Tex Heart Inst J*. 1998;25:88-9.
78. Hill S, Brozyna W. Extensive Mobile Thrombus of the Internal Carotid Artery: A case report, treatment options, and a review of the literature. *Am Surg*. 2005;71:853-5.
79. Gardè A, Samuelsson K, Fahlgren H, Hedberg E, Hjerne LG, Ostman J. Treatment after transient ischemic attacks: a comparison between anticoagulant drug and inhibition of platelet aggregation. *Stroke*. 1983;14:677-81.
80. Makris GC, Makris MC, Wilmot VV, Geroulakos G, Falagas ME. The role of infection in carotid plaque pathogenesis and stability: The clinical evidence. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8:861-72.
81. Elkind MS, Luna JM, Moon YP, Boden-Albala B, Liu KM, Spitalnik S, et al. Infectious burden and carotid plaque thickness: the northern Manhattan study. *Stroke*. 2010;41:e117-22.
82. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in Stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:1876-82.
83. Gabriel S, Carmona L, Roque M, Sanchez G, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD002229.
84. Schneider PA, Naylor AR. Asymptomatic carotid artery stenosis – Medical therapy alone versus medical therapy plus carotid endarterectomy or stenting. *J Vasc Surg*. 2010;52:499-507.
85. Jayasooriya GS, Shalhoub J, Thapar A, Davies AH. Patient preference survey in the management of asymptomatic carotid stenosis. *J Vas Surg*. 2011;53:1466-72.
86. Sillesen H. What does “best medical therapy” really mean? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:139-44.
87. Shenoy AU, Stollenwerk B. Limited economic evidence of carotid artery stenosis diagnosis and treatment: A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;44:505-13.