



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

**Trastorno cognitivo en la estenosis carotídea:
evaluación neuropsicológica y efecto del tratamiento
quirúrgico**

Tesis doctoral para obtener el grado de Doctor

presentada por

Laura Casas Hernanz

Directora: Dra. Maite Garolera

Tutor: Prof. Dr. Antoni Bulbena

Doctorat en Psiquiatria

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal

Bellaterra, 2017



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

La Dra. Maite Garolera Freixa, como directora y el Prof. Antoni Bulbena, como tutor de la Tesis doctoral elaborada por la Licenciada en Psicología Laura Casas Hernanz, con el título **“Trastorno cognitivo en la estenosis carotídea: evaluación neuropsicológica y efecto del tratamiento quirúrgico”**, inscrita en el *Departament de Psiquiatria i Medicina Legal de la Facultat de Medicina*, de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Hacemos constar:

Que el trabajo reúne los requisitos necesarios para entrar en depósito y las condiciones para ser defendido ante el tribunal correspondiente a efectos de optar al título de doctor.

Y para que así conste, firmo este documento.

Bellaterra, 14 de junio de 2017

Dra. Maite Garolera

Prof. Antoni Bulbena

A mi madre por estar siempre ahí.

A mi familia Jobs, Martina y Gala, junto a ellos cada día es el mejor.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco, en primer lugar, a los directores de este trabajo, Dra. Maite Garolera y Prof. Dr. Antoni Bulbena, por su inestimable orientación y apoyo, sin los cuales no hubiera podido realizar este estudio.

A Susana Millán, ya que sin ella esto no hubiera sido posible.

Deseo expresar mi agradecimiento a Dolors Badenes por estar siempre ahí.

A Sonia Arribas por su amistad y la ayuda en la corrección del texto.

A la Fundación Mapfre, por concedernos la beca que ayudó sobremanera al desarrollo y finalización del estudio.

A Conxi Caro por su ayuda y por estar siempre que la he necesitado.

Asimismo, extiendo mi agradecimiento a los Servicios de Neurología, Cirugía Vascul y Endovascular, y Radiodiagnóstico del Hospital Universitari Mútua Terrassa donde se ha efectuado este estudio, por las facilidades prestadas, especialmente en las personas del Dr. Josep Royo y Dr. Josep Maria Dolz.

Agradecer a los participantes del estudio su predisposición y tiempo.

Dar las gracias a los compañeros de Departamento y de la *Unitat de Recerca* por su apoyo metodológico y administrativo; y al Dr. Salvador Quintana por el trabajo metodológico.

Quiero expresar mi agradecimiento a todos aquellos que siempre han confiado en mí y me han animado a esforzarme, a mejorar, descubriendo que con trabajo y entusiasmo uno crece como persona y como profesional.

A mis amigos, que han sabido estar ahí cuando los he necesitado, gracias por compartir todos los momentos.

Por último, dar las gracias a mis amigos y compañeros de trabajo que, de un modo u otro, han respaldado este esfuerzo. Asimismo, a la Dra. Marta Pulido por su ayuda en la corrección editorial del manuscrito.

INDICE

INDICE DE TABLAS	1
ÍNDICE DE FIGURAS	3
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	9
RESUM	10
ABSTRACT	11
PRÓLOGO	13
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Fundamentos de la arteria carótida	16
1.1.1. Circulación cerebral	16
1.1.2. Anatomía	18
1.1.3. Histología	22
1.2. Estenosis carotídea: generalidades	23
1.2.1. Definición	23
1.2.2. Grados	24
1.2.3. Epidemiología	24
1.2.4. Etiología y factores de riesgo	24
1.2.5. Diagnóstico	26
1.2.5.1. Ecografía de troncos supraaórticos (TSA) y transcraneal	26
1.2.5.2. Angiorresonancia magnética	27
1.2.5.3. Angio-Tomografía computerizada multicorte	28
1.2.5.4. Arteriografía	29

1.2.6. Manifestaciones clínicas	30
1.3. Impacto de la EC sobre la cognición	37
1.3.1. Etiopatogenia	38
1.3.1.1. Patología de pequeño vaso	39
1.3.1.2. Microembolias	41
1.3.1.3. Hipoperfusión cerebral crónica	42
1.3.2. Evaluación del deterioro cognitivo en pacientes con EC	47
1.4. Tratamiento de la EC	56
1.4.1. Tratamiento médico	57
1.4.2. Tratamiento de revascularización	58
1.4.2.1. Tratamiento quirúrgico: endarterectomía carotídea	58
1.4.2.2. Tratamiento endovascular: angioplastia con stent carotídeo	61
1.4.3. Comparación de las técnicas de revascularización	63
1.5. Impacto de la revascularización carotídea sobre la cognición	67
1.5.1. Generalidades	67
1.5.2. Factores relacionados con la cognición tras la revascularización carotídea	75
1.5.2.1. Factores sociodemográficos	75
1.5.2.1.1. Edad	75
1.5.2.1.2. Género	76
1.5.2.1.3. Técnica quirúrgica	77
1.5.2.1.4. Lateralidad	79
1.5.2.1.5. Sintomatología neurológica	80
1.5.2.2. Cognición en la EC: Nuevas líneas de investigación	83

1.5.3. Necesidad de nuevos estudios	86
1.6. Justificación de la Tesis	89
2. Estudio 1	93
2.1. Objetivos	94
2.2. Hipótesis	95
2.3. Material y métodos	96
2.3.1. Marco clínico	96
2.3.2. Diseño y participantes	96
2.3.3. Criterios de inclusión y exclusión	98
2.3.4. Clasificación y procesamiento de los casos	102
2.3.5. Métodos de valoración neuropsicológica	105
2.3.6. Análisis estadístico	112
2.4. Resultados	115
2.4.1. Características de la muestra	115
2.4.2. Perfil cognitivo diferencial entre casos y controles	118
2.4.3. Perfil cognitivo diferencial en los casos según el grado de estenosis	120
2.4.4. Perfil cognitivo diferencial en los casos según la presencia de sintomatología neurológica	122
2.4.5. Perfil cognitivo diferencial en los casos según la arteria con indicación de revascularización: ACD o ACI	124
2.4.6. Perfil cognitivo diferencial entre casos con indicación de revascularización de la ACD y controles	126
2.4.7. Perfil cognitivo diferencial entre casos con indicación de revascularización de la ACI y controles	128
2.4.8. Perfil neuropsicológico de los casos según los factores de riesgo cardiovascular	130

2.4.9. Regresión lineal múltiple	130
3. Estudio 2	131
3.1. Objetivos	132
3.2. Hipótesis	133
3.3. Material y métodos	134
3.3.1. Marco clínico	134
3.3.2. Diseño y participantes	134
3.3.3. Aspectos éticos	135
3.3.4. Criterios de inclusión y exclusión	136
3.3.5. Definición de las variables	137
3.3.6. Métodos de valoración neuropsicológica	141
3.3.7. Evaluación vascular	149
3.3.8. Análisis estadístico	150
3.4. Resultados	153
3.4.1. Características de la muestra	153
3.4.2. Análisis bivariado entre los pacientes “respondedores” y “no-respondedores”	158
3.4.3. Rendimiento cognitivo antes y después de la revascularización	161
3.4.4. Diferencias neuropsicológicas entre “respondedores” y “no-respondedores”	163
3.4.5. Rendimiento cognitivo según la presencia o ausencia de síntomas neurológicos	167
3.4.6. Rendimiento cognitivo según el lado intervenido:ACD y ACI	172
4. DISCUSIÓN	177
5. CONCLUSIONES	195

7. BIBLIOGRAFIA

197

8. ANEXOS

220

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Estudios de evaluación neuropsicológica en pacientes con estenosis carotídea: tests aplicados.	52
Tabla 2	Revisión bibliográfica: resultados de los principales estudios de evaluación cognitiva en relación a las técnicas de revascularización carotídea.	70
Tabla 3	Características de la población estudiada.	115
Tabla 4	Características de los pacientes del grupo de casos.	117
Tabla 5	Comparación de las puntuaciones de la batería RBANS entre casos y controles.	119
Tabla 6	Comparación de las puntuaciones de la batería RBANS en los casos según la gravedad de la estenosis.	121
Tabla 7	Comparación de las puntuaciones de la batería RBANS en los casos asintomáticos y sintomáticos.	123
Tabla 8	Comparación de las puntuaciones de la batería RBANS en los casos según la arteria con indicación de revascularización: ACD o ACI.	125
Tabla 9	Comparación de las puntuaciones de la batería RBANS en los casos con indicación de revascularización de la ACD y controles.	127
Tabla 10	Comparación de las puntuaciones de la batería RBANS en los casos con indicación de revascularización de la ACI y controles.	129
Tabla 11	Batería neuropsicológica.	148
Tabla 12	Características de los pacientes antes de la revascularización.	157
Tabla 13	Análisis bivalente entre los pacientes “respondedores” y “no respondedores” a los 12 meses de la revascularización (T1).	160

Tabla 14	Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes en situación basal (T0) y a los 12 meses (T1) de la revascularización.	162
Tabla 15	Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes “respondedores” a los 12 meses de la revascularización (T1).	165
Tabla 16	Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes “no-respondedores” a los 12 meses de la revascularización (T1).	166
Tabla 17	Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes a los 12 meses de la revascularización (T1) según la presencia o ausencia de síntomas neurológicos.	169
Tabla 18	Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes asintomáticos en la evaluación basal (T0) y a los 12 meses de la revascularización (T1): comparación intragrupo.	170
Tabla 19	Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes sintomáticos en la evaluación basal (T0) y a los 12 meses de la revascularización (T1): comparación intragrupo.	171
Tabla 20	Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes a los 12 meses de la revascularización (T1) según el lado afectado: ACD o ACI.	173
Tabla 21	Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes en la evaluación basal (T0) y a los 12 meses de la revascularización (T1): resultados intragrupo para la ACD.	174
Tabla 22	Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes en la evaluación basal (T0) y a los 12 meses de la revascularización (T1): resultados intragrupo para la ACI.	175

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Irrigación cerebral.	17
Figura 2.	Troncos supraaórticos.	18
Figura 3.	Arterias faciales y craneales.	21
Figura 4.	Técnica EAC.	59
Figura 5.	Reparación de EC mediante EAC.	59
Figura 6.	Técnica ACS.	62
Figura 7.	Reparación de EC mediante ACS.	62
Figura 8.	Diagrama de decisión en el tratamiento de la EC del Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitari Mútua Terrassa.	66
Figura 9.	Diseño del estudio y selección de los pacientes.	154

ABREVIATURAS

AAVV	Arterias vertebrales
ACD	Arteria carótida derecha
ACI	Arteria carótida izquierda
ACS	Angioplastia con stent carotídeo
AIT	Accidente Isquémico Transitorio
ANOVA	Análisis de la varianza
ARIC	<i>Atherosclerosis Risk Communities Study</i>
ARM	Angiografía por resonancia magnética
AVC	Accidente Vascular Cerebral
BVRT	<i>Benton Visual Retention Test</i>
CaRESS	<i>Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems phase I Study</i>
CAVATAS	<i>Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study</i>
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CEMRA	<i>Contrast Enhanced Magnetic Resonance Angiography</i>
COWAT	<i>Controlled Word Association Task</i>
CRD	Cuaderno de recogida de datos
DE	Desviación estándar
DL	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
DSM-IV-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DSST	<i>Digit Symbol Substitution Task</i>
DTC	Doppler transcraneal
EAC	Endarterectomía carotídea
EC	Estenosis carotídea
ECST	<i>European Carotid Surgery Trial</i>
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EVA	<i>Etude sur le vieillissement arterial</i>
FRV	Factores de riesgo vascular
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
HCC	Hipoperfusión cerebral crónica
HCP	Hiperperfusión cerebral post intervención
HTA	Hipertensión arterial
HVMT	<i>Hopkins Verbal Memory Test</i>
IC	Intervalo de confianza
IMZ	I-lomazenil
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assesment</i>
NASCET	<i>North American Symptomatic Endarterectomy Trial</i>
NS	No significativo
OBAACC	Oclusión bilateral de las arterias carótidas
OEF	<i>Oxygen extraction fraction</i>
OR	<i>Odds-Ratio</i>
PASAT	<i>Paced Auditory Serial Additions Test</i>
PE	Puntuación escalar
RBANS	<i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</i>
rcMRO2	Tasa metabólica de oxígeno cerebral
rFSC	Flujo sanguíneo cerebral regional
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROS	<i>Religious Order Study</i>
RPM	<i>Raven Progressive Matrices</i>
SAPPHIRE	<i>Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy</i>
RAVLT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>

ROCF	<i>Rey Osterriech Complex Figure Test</i>
SI	Suma Índices (RBANS)
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciencies</i>
TC	Tomografía Computarizada
TE	Total Escala (RBANS)
TEP	Tomografía por emisión de positrones
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TSA	Troncos supraaórticos
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WFT	<i>Word Fluency Test</i>

RESUMEN

Introducción: el deterioro cognitivo tras un accidente cerebrovascular es frecuente. Alrededor del 55% de los pacientes que lo padece desarrollan déficits en la memoria episódica, un 40% en las funciones ejecutivas, y los déficits del lenguaje afectan a un 23% de ellos. La estenosis carotídea (EC) se identifica como etiología del 20-30% de los accidentes cerebrales isquémicos. El diagnóstico y el tratamiento quirúrgico de la EC han ocupado en los últimos años un papel relevante en la literatura médica. Sin embargo, la contribución de la EC por sí misma en la cognición de pacientes asintomáticos o sintomáticos es poco conocida. En este trabajo, proponemos: 1) estudiar si los pacientes con estenosis grave (>70%) de la arteria carótida, sin clínica cerebrovascular importante ni demencia, presentan un deterioro cognitivo superior a la población general; 2) describir qué funciones cognitivas se ven alteradas y analizar si existen diferencias cognitivas en base a la gravedad de la estenosis, el lado del que van a ser revascularizados o la presencia de clínica neurológica; 3) identificar el perfil clínico predictor de aquellos sujetos que desarrollará una mejor respuesta cognitiva tras la revascularización.

Estudio 1

Método: se incluyeron 106 sujetos: 53 pacientes con EC grave sin demencia y 53 controles extraídos de la población general emparejados uno a uno según edad, sexo, nivel de escolaridad y dominancia manual. La evaluación cognitiva se realizó mediante la *Repeatable Battery Assessment for Neuropsychological Status* (RBANS). **Resultados:** Observamos que los pacientes con EC obtuvieron un rendimiento cognitivo inferior a los controles en atención, memoria verbal, capacidad visoespacial y fluencia verbal. El análisis según el grado de EC mostraba que los pacientes con mayor grado de EC total presentaban peores puntuaciones en aprendizaje y memoria. Además, hallamos que los pacientes con EC izquierda presentaban un peor rendimiento en tareas cognitivas frontales que los pacientes con EC derecha.

Estudio 2

Método: se incluyeron 70 pacientes candidatos a revascularización carotídea que fueron valorados en dos ocasiones, una semana antes de la cirugía y un año después de la intervención, mediante una extensa batería normalizada para la población española. **Resultados:** El 38.6% de los pacientes fueron clasificados como “respondedores” cognitivamente. Las variables preoperatorias relacionadas con un mejor resultado cognitivo fueron una menor edad, la ausencia de sintomatología neurológica previa y la no detección en las pruebas de neuroimagen de atrofia cerebral y lesiones de pequeño vaso. El rendimiento cognitivo de los pacientes tras 12 meses de la intervención se mantuvo estable en todas las áreas evaluadas excepto en lenguaje. Se observó un peor rendimiento a los 12 meses en los sujetos con sintomatología neurológica, en funciones visuoperceptivas y tareas ejecutivas respecto a los asintomáticos. Los pacientes revascularizados del lado izquierdo obtuvieron peores resultados cognitivos a los 12 meses de la revascularización en atención, tanto verbal como visual, y en fluencia fonética.

Conclusiones: Los pacientes con EC grave presentan una función cognitiva basal inferior a la población general de las mismas características. El deterioro cognitivo hallado se asoció con el grado de EC. Aquellos pacientes con EC sin síntomas neurológicos, jóvenes y sin lesiones periventriculares de la sustancia blanca ni atrofia cerebral, presentaron una mejor respuesta cognitiva al año de ser revascularizados.

RESUM

Introducció: el deteriorament cognitiu després d'un accident cerebrovascular és freqüent. Al voltant del 55% dels pacients que ho pateix desenvolupen dèficits en la memòria episòdica, un 40% en les funcions executives, i els dèficits del llenguatge afecten fins a un 23% d'ells. La estenosis carotídia (EC) s'identifica com a etiologia del 20-30% dels accidents cerebrals isquèmics. El diagnòstic i el tractament quirúrgic de la EC han ocupat en els últims anys un paper rellevant en la literatura mèdica. No obstant això, la contribució de la EC per si mateixa, en la cognició de pacients asimptomàtics o simptomàtics és poc coneguda. En aquest treball ens proposem: 1) estudiar si els pacients amb estenosis greu (>70%) de l'artèria caròtida, sense clínica cerebrovascular important ni demència, presenten un deteriorament cognitiu superior a la població general; 2) descriure què funcions cognitives es veuen alterades i analitzar si existeixen diferències cognitives sobre la base de la severitat de la estenosis, el costat del que seran revascularitzats o la presència de simptomatologia neurològica; 3) identificar el perfil clínic predictor d'aquells subjectes que tindran una millor resposta cognitiva després de la revascularització.

Estudi 1

Mètode: es van incloure 106 subjectes: 53 pacients amb EC greu sense demència i 53 controls extrets de la població general aparellats d'un a un segons edat, sexe, nivell d'escolaritat i dominància manual. L'avaluació cognitiva es va realitzar mitjançant la *Repeatable Battery Assessment for Neuropsychological Status* (RBANS). **Resultats:** Observem que els pacients amb EC van obtenir un rendiment cognitiu inferior als controls en atenció, memòria verbal, capacitat visuoespacial i fluència verbal. L'anàlisi segons el grau de EC mostrava que els pacients amb major grau de EC total presentaven pitjors puntuacions en aprenentatge i memòria. A més, trobem que els pacients amb EC esquerra presentaven un pitjor rendiment en tasques cognitives frontals que els pacients amb EC dreta.

Estudi 2

Mètode: es van incloure 70 pacients candidats a revascularització carotídia que van ser valorats en dues ocasions, una setmana abans de la cirurgia i un any després de la intervenció, mitjançant una extensa bateria normalitzada per a la població espanyola. **Resultats:** El 38.6% dels pacients van ser classificats com "responedors" cognitivament. Les variables preoperatories relacionades amb un millor resultat cognitiu van ser una menor edat, l'absència de simptomatologia neurològica prèvia i la no detecció en les proves de neuroimatge d'atròfia cerebral i lesions de petit vas. El rendiment cognitiu dels pacients després de 12 mesos de la intervenció es va mantenir estable en totes les àrees avaluades excepte en llenguatge. Es va observar un pitjor rendiment als 12 mesos en els subjectes amb simptomatologia neurològica, en funcions visuoperceptives i tasques executives respecte als asimptomàtics. Els pacients revascularitzats del costat esquerre van obtenir pitjors resultats cognitius als 12 mesos de la revascularització en atenció, tant verbal com a visual i en fluència fonètica.

Conclusions: els pacients amb EC greu presenten una funció cognitiva basal inferior a la població general de les mateixes característiques. El deteriorament cognitiu trobat es va associar amb el grau de EC. Aquells pacients amb EC sense símptomes neurològics, joves i sense lesions periventriculars de la substància blanca ni atròfia cortical, van presentar una millor resposta cognitiva a l'any de la revascularització.

ABSTRACT

Introduction: Cognitive decline after an acute cerebrovascular event is frequent, and it has been estimated that around 55% of stroke subjects develop episodic memory deficits, 40% executive function deficits and up to 23% language function deficits. Carotid artery stenosis (CAS) causes between 20% and 30% of ischemic cerebral infarctions. In recent years, diagnosis and surgical treatment of CAS has been a relevant focus of interest in the medical literature. However, the contribution of CAS per se to cognitive function in asymptomatic patients or in patients with transient ischemic attacks is poorly understood. The objectives of the studies reported in the present Doctoral Thesis were as follows: 1) to assess whether persons with severe CAS (> 70%) without cerebrovascular symptoms and without dementia showed a greater cognitive decline as compared to healthy individuals; 2) to describe which cognitive functions were altered and whether there were cognitive differences according to severity of stenosis, side of surgical repair, and presence or absence of neurological symptoms; and 3) to identify a predictive clinical and neuropsychological profile for patients which will present a improvement of their cognitive profile after revascularization.

Study 1

Method: 106 subjects were included: 53 patients with severe CAS and without dementia and 53 healthy controls matched by age, sex, education level and manual dominance. Cognitive assessment was performed using the Repeatable Battery Assessment for Neuropsychological Status (RBANS). **Results:** It was found that patients with CAS showed a lower cognitive performance than controls in attention, verbal memory, visuospatial capacity and verbal fluency. Analysis according to the degree of stenosis showed that patients with higher degree of total CAS showed lower scores on learning and memory. Also, patients with left CAS showed lower performance on frontal cognitive tasks as compared to patients with right CAS.

Study 2

Method: 70 patients who were scheduled for carotid revascularization were evaluated on two occasions, one week before the intervention (baseline) and one year after the surgical procedure using a large battery of neuropsychological tests normalized for the Spanish population. **Results:** 38.6% of patients were classified as "responders" as they presented an improvement of at least one standard deviation in at least two tests after the surgical procedure. Predictive factors of positive response were younger patient's age as well as absence of neurological symptoms, and no detection of cerebral atrophy and small-vessel lesions on imaging studies. Cognitive performance at 12 months after surgery remained stable in all areas evaluated, except for language. A worse performance in visuospatial functions and executive tasks at 12 months was observed in patients with neurological symptoms as compared with asymptomatic patients. Patients undergoing revascularization procedures of the left side showed worse cognitive performance at 12 months after the surgical procedure in verbal and visual attention as well as in verbal fluency.

Conclusions: Patients with severe CAS showed a lower baseline cognitive status as compared with a general population of the same sociodemographic characteristics. Cognitive decline was associated with the degree of CAS. Patients without neurological symptoms, of younger age and without white matter periventricular lesions and cerebral atrophy showed a better cognitive response at one year after carotid artery revascularization.

PRÓLOGO

La Unidad de Memoria del Hospital Universitari Mútua Terrassa está integrada dentro del Servicio de Neurología. Una de sus funciones es ofrecer asistencia sanitaria a modo de interconsulta a otros servicios del Hospital. Fruto de este trabajo diario de cooperación surgió la iniciativa de generar una nueva línea de investigación en colaboración con el Servicio de Cirugía Vascul y Endovascular y el Servicio de Radiodiagnóstico.

Hemos estudiado los trastornos cognitivos en una población de pacientes con estenosis carotídea, candidatos a tratamiento revascularizador. Por otro lado, se han evaluado las alteraciones cognitivas mediante una batería de tests neuropsicológicos en situación basal, es decir, antes de la revascularización, y se han comparado los resultados con los obtenidos después de la intervención para conocer el efecto de la revascularización sobre la cognición.

De manera paralela, nos propusimos identificar el perfil de pacientes que mejor responden cognitivamente a la revascularización carotídea para así poder ofrecer una herramienta útil aplicable a la práctica clínica de decisión terapéutica.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Fundamentos de la arteria carótida

1.1.1. Circulación cerebral

La irrigación del encéfalo difiere de la de otros órganos del cuerpo humano por poseer ciertas peculiaridades. En primer lugar, no existe un único pedículo vascular que lo irrigue, sino que son cuatro grandes arterias las encargadas de su vascularización: las dos arterias carótidas internas y las dos arterias vertebrales que finalmente, confluyen generando una estructura vascular de vasos comunicantes denominada polígono de Willis. Su característica principal es la de permitir la generación de sistemas de compensación circulatoria cuando una de ellas se ve comprometida (1,2). Siguiendo esta estructura vascular anatómica, la irrigación cerebral se divide en dos grandes territorios: el carotídeo, que irriga los dos tercios anteriores del cerebro y el vertebrobasilar, que vasculariza el tronco cerebral, el cerebelo y los segmentos posterior e inferior del cerebro (Figura 1) (3). Por otro lado, desde el punto de vista histológico, las arterias cerebrales poseen una pared fina, con una elástica interna muy bien desarrollada y una capa media delgada y desprovista de fibras elásticas, lo cual, a diferencia de las arterias de otros territorios, intenta limitar la vasoconstricción ante ciertos estímulos, protegiendo así al encéfalo de la reducción del flujo sanguíneo (4). Por último, se caracteriza por proveer al cerebro de una extensa red capilar que garantiza un aporte adecuado de oxígeno y nutrientes. El cerebro es un órgano vital principal muy condicionado por una elevada dependencia a un

mínimo flujo continuo de sangre oxigenada y con niveles adecuados de glucosa, debido a que dispone de manera intrínseca de escasas reservas de energía y está sometido a una actividad metabólica alta y continua. Se ha calculado que el consumo promedio normal de oxígeno en la corteza cerebral es de 6 mL por cada 100 g de tejido por minuto en la sustancia gris y de 2 ml por 100 g por minuto en la sustancia blanca, mientras el consumo de glucosa oscila entre 4,5 y 7 mG cada 100 g de tejido por minuto (5).

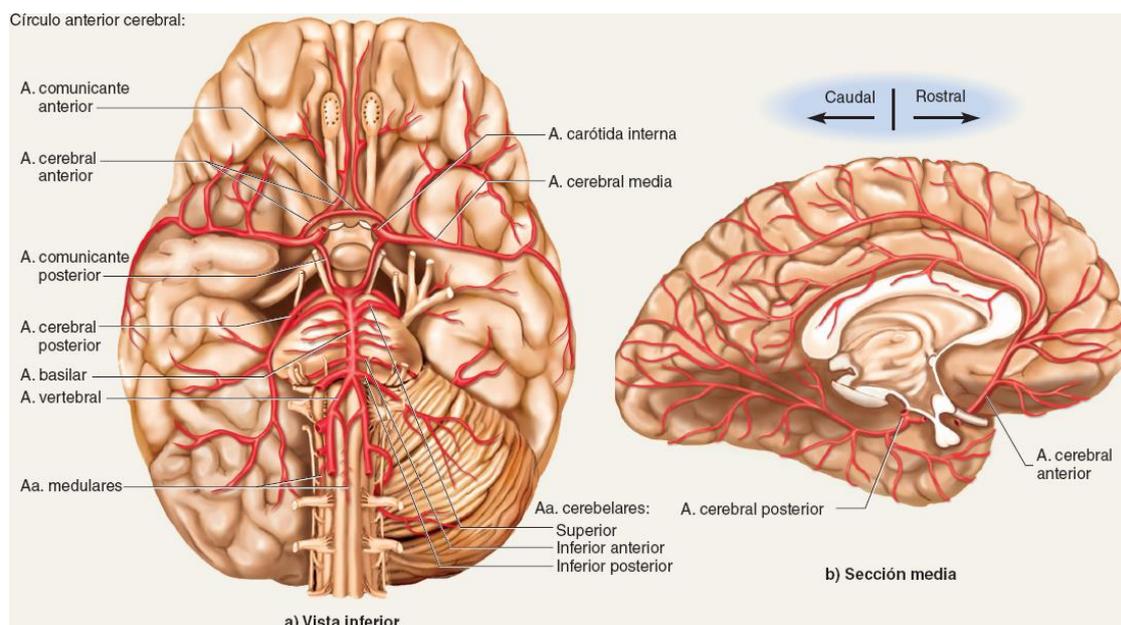
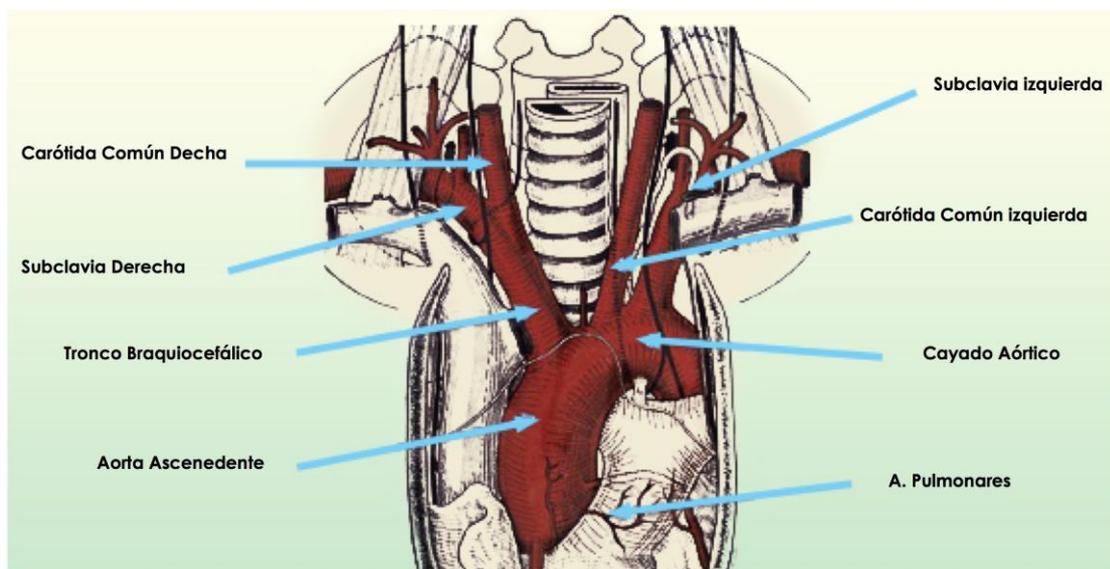


Figura 1. Irrigación cerebral (fuente: *Kenneth S. Saladin: Anatomía y fisiología. La unidad entre forma y función. 6ª edición. McGraw-Hill 2002*).

1.1.2. Anatomía

Aunque se han descrito diferentes variantes anatómicas, en el 95% de los humanos, del cayado aórtico nacen, de dentro hacia fuera y en sentido anteroposterior, tres grandes troncos arteriales conocidos como troncos supraaórticos (TSA): el tronco arterial braquiocefálico, la arteria carótida primitiva izquierda y la arteria subclavia izquierda (6). El tronco braquiocefálico se divide, a medida que avanza hacia el cuello, en la arteria carótida común derecha y la arteria subclavia derecha (Figura 2).



:
Figura 2. Troncos supraaórticos (Fuente: Gabriel EC: Manual de Patología Vascular. Madrid: Zurbano. 2002).

De este modo, en la mayoría de individuos, las arterias carótidas difieren anatómicamente en función del lado donde se originan: la arteria carótida común derecha se origina en el troncobraquicefálico, en la base del cuello, mientras que la carótida común izquierda nace directamente del cayado de la aorta, en el mediastino. En consecuencia, la carótida izquierda generalmente es más larga que la derecha, presentando, además, una porción torácica mayor al inicio de su recorrido. Por otro lado, la arteria carótida común izquierda se relaciona por la parte anterior con la vena subclavia. En cambio, la arteria carótida derecha no presenta esta relación anatómica, puesto que se origina a un nivel más cefálico que su homóloga. Ambas arterias ascienden finalmente por el cuello por debajo y medialmente al músculo esternocleidomastoideo y, aproximadamente, a la altura de la cuarta vértebra cervical, a nivel del borde inferior del cuerpo del hioides y del ángulo de la mandíbula. Ambas carótidas comunes se bifurcan en carótida interna y externa. La arteria carótida externa tiene menor diámetro que la interna y aporta la irrigación de la cara, cuero cabelludo, oronasofaringe, cráneo y meninges. Las ramas que se originan a partir de la carótida externa tienen una gran importancia en caso de obstrucción de la carótida interna o vertebral, ya que pueden convertirse en una importante fuente de colateralidad, ofreciendo parte de su caudal sanguíneo en caso necesario.

La arteria carótida interna se divide en cinco grandes segmentos o porciones: bulbo, cervical, petrosa, cavernosa y cerebral. La porción del bulbo

se localiza en el origen de la carótida interna; el segmento cervical tiene como límite la entrada en el orificio carotídeo del hueso del peñasco del temporal del cráneo y no origina ramas arteriales importantes; la porción petrosa, que es el segmento que transcurre por el conducto carotídeo del peñasco, genera pequeñas ramas conocidas como pterigopalatinas, que conectan con ramas etmoidales de la arteria maxilar interna y que pueden ser de utilidad como vías colaterales en casos de obstrucción carotídea; la porción cavernosa, nombrada así porque transcurre por el seno cavernoso, se denomina sifón carotídeo por su morfología de letra "S" y en ella se origina la arteria oftálmica; la porción cerebral es la parte terminal de la arteria carótida interna y cursa desde la salida de la arteria oftálmica, al final del sifón, hasta la bifurcación en sus ramas terminales, las arterias cerebrales anteriores y medias, que contribuyen a la formación del polígono de Willis que, como hemos señalado, es responsable de una gran parte de la irrigación del cerebro (Figura 3).

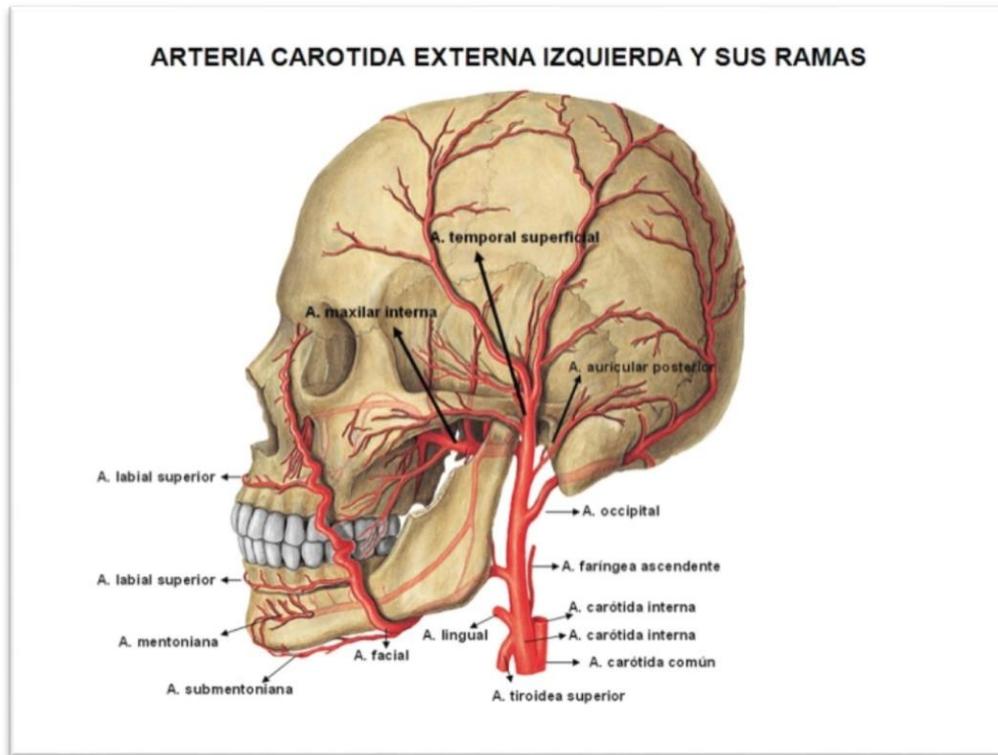


Figura 3. Arterías faciales y craneales (Fuente: Frank H. Netter. Atlas de Anatomía Humana. 5ª edición. Madrid 2011).

Para designar a todo este conjunto de vasos se emplea el término “sistema carotídeo” en los tratados de anatomía. Este matiz terminológico se estableció considerando la gran extensión y relevancia de la irrigación que ofrece la arteria carótida común, con sus dos ramas terminales (carótida externa e interna), puesto que facilita tanto el aporte del caudal sanguíneo a la parte superficial de la cabeza y la cara, en casi un 90% de su territorio, como a gran parte del cuello y partes media y anterior del encéfalo.

1.1.3. Histología

Las arterias carótidas son vasos que tienen como característica tisular principal poseer una elevada flexibilidad. Esta particularidad se debe a que sus paredes están compuestas por múltiples capas de láminas elásticas. Histológicamente estos vasos poseen paredes que incluyen las siguientes capas:

1. Íntima: Constituida por el endotelio, que es un epitelio simple plano, una lámina basal y una capa conjuntiva subendotelial. La íntima está presente en todos los vasos, ya sean arterias o venas, y su composición es idéntica en todos, por lo que la diferenciación entre ellos dependerá, por tanto, de la definición histológica de las otras dos capas.

2. Media: Compuesta por fibras musculares lisas dispuestas en forma concéntrica, fibras elásticas y de colágeno. Es una capa de aspecto compacto y de espesor regular.

3. Externa o adventicia: Formada por tejido conjuntivo laxo, compuesto, fundamentalmente, por fibroblastos y colágeno.

La irrigación de estas tunicas o capas depende de lo que se denomina *vasa vasorum*, una red de pequeños vasos sanguíneos específicos e independientes que aseguran la nutrición de las paredes de las grandes arterias

del cuerpo humano. La inervación está a cargo de los *nervi vasorum*, a través de los cuales son posibles los fenómenos vasomotores.

Los límites entre las tres capas están generalmente bien definidos. Las arterias presentan una lámina elástica interna separando la íntima de la media, y una lámina elástica externa que separa la media de la adventicia. La lámina elástica externa se continúa integrando a menudo con las fibras elásticas de la adventicia (7).

1.2. Estenosis carotídea: generalidades

1.2.1. Definición

La estenosis carotídea (EC) es un término utilizado para denotar la constricción o estrechamiento del calibre del conducto de la arteria. Puede ser de origen congénito o adquirido por tumores, engrosamiento o hipertrofia, aunque lo más frecuente, con diferencia, es que se produzca por infiltración o fibrosis de sus paredes por el acúmulo y depósito de placas de aterosclerosis. Puede ser unilateral o bilateral, según si la afectación es única o de ambas arterias. Por otro lado, puede afectar tanto al tronco común, como a la carótida interna o a la externa. Es una patología que se ha identificado como etiología del 15-20% de los episodios de infarto cerebral (8,9).

1.2.2. Grados

Se han descrito diferentes grados de EC que se correlacionan directamente con el riesgo de desarrollar un accidente vascular cerebral:

- Leve, cuando existe un estrechamiento inferior al 50% de la luz total de la arteria.
- Moderada, estrechamiento entre el 50 y 69%.
- Grave, estrechamiento entre un 70% y un 99%.

La obstrucción completa de la luz recibe el término de oclusión carotídea.

1.2.3. Epidemiología

La prevalencia global de la EC es baja, variando según la población estudiada y sus características demográficas. En un metaanálisis que incluyó cuatro estudios poblacionales que englobaban más de 23.000 participantes adultos, se estimó la tasa de prevalencia media del 0,1%, aumentando con la edad y alcanzando cifras de hasta el 6% en los mayores de 80 años (10).

1.2.4. Etiología y factores de riesgo

La principal causa de EC es la aterosclerosis. Ésta es una enfermedad sistémica que se basa en el acúmulo de lípidos, calcio, tejido fibroso y células

inflamatorias en determinadas localizaciones vasculares, formando lo que se denomina como placa de ateroma. Es una enfermedad multifactorial, crónica y progresiva que afecta sobre todo a las arterias de mediano calibre. Se caracteriza por el desarrollo de cambios degenerativos en la pared arterial, con la consecuente reducción de su luz y la limitación del aporte de flujo de sangre a los diferentes órganos y tejidos dependientes.

Los principales factores de riesgo de la aterosclerosis son (4):

- Edad avanzada,
- Género masculino,
- Hipertensión arterial,
- Diabetes mellitus,
- Dislipemia.

La aterosclerosis subclínica, también conocida como asintomática, es la forma clínica más frecuente. Las lesiones ateroscleróticas pueden aparecer en población joven y habitualmente progresan a lo largo de los años produciendo finalmente manifestaciones clínicas (11–14).

1.2.5. Diagnóstico

La primera técnica desarrollada para el diagnóstico de la EC fue la prueba semiológica de auscultación del cuello con el objetivo de detectar un soplo carotídeo. Es una maniobra propiamente clínica, muy dependiente del operador, y se ha calculado que presenta una baja sensibilidad, siendo variable según diferentes estudios, entre el 11 y el 51%, y una elevada especificidad, en algunas series de hasta el 96%. Ocasionalmente, los soplos carotídeos desaparecen con la disminución del flujo y el 25% de los pacientes a los que se les puede detectar son pacientes sintomáticos (15). Considerando su baja sensibilidad y que, además, ofrece un bajo valor predictivo positivo para la detección de estenosis hemodinámicamente significativas, algunas organizaciones científicas han optado por dejar de recomendar este examen para la detección de EC en pacientes asintomáticos, defendiendo, por otro lado, que todo paciente que haya padecido un accidente cerebrovascular isquémico debe de ser evaluado mediante pruebas de imagen (16). A continuación, describimos las principales pruebas diagnósticas de imagen para la EC.

1.2.5.1. Ecografía de troncos supraaórticos (TSA) y transcraneal

Los estudios con Doppler (ecografía Doppler) de TSA combinan la información morfológica de la ecografía con los datos hemodinámicos del estudio Doppler. Se considera, en términos generales, una técnica de elección cuando

es aplicada como prueba diagnóstica básica inicial para el estudio de un paciente que haya padecido un ictus isquémico o al que se le haya detectado un soplo carotídeo de manera incidental, sobre todo apoyándose en sus características de ausencia de invasibilidad y gran accesibilidad. Se valoran de manera sistemática, ambas carótidas comunes, carótidas internas y carótidas externas, en el plano transversal y longitudinal, en sentido ascendente desde la base del cuello hasta el ángulo de la mandíbula. Los estudios con Doppler pueden completarse con otros que valoran la repercusión hemodinámica de la EC, como el doppler transcraneal (DTC). La exploración neurosonológica a nivel craneal se practica a través de zonas de estructura ósea craneal de menor grosor y agujeros naturales de la bóveda que permiten el paso de los ultrasonidos. Algunos centros se basan únicamente en los estudios dúplex para indicar la cirugía de una EC pero, en la mayoría, se exige otra prueba confirmatoria diagnóstica no invasiva como la angiorresonancia o angiotomografía, reservando la arteriografía para los casos en los que haya que definir tanto la indicación de una técnica de revascularización, como cuál de estas técnicas es la más adecuada (17).

1.2.5.2. Angiorresonancia magnética

La Angiografía por Resonancia Magnética (ARM) con tiempo de vuelo (TOF, *time of flight*) no requiere el uso de contraste paramagnético. Sin embargo, el contraste administrado de forma dinámica para la visualización de todo el árbol arterial, desde su inicio en el cayado aórtico hasta los vasos terminales, ha

logrado mejorar sustancialmente la calidad de las imágenes. Este método es conocido por su acrónimo en inglés como CEMRA (*Contrast-enhanced MR angiography*). Al igual que la resonancia magnética sin contraste, sobreestima el grado de estenosis en obstrucciones graves preoclusivas. Por otra parte, requiere periodos prolongados de adquisición, lo que puede resultar en una disminución de la calidad de las imágenes si el paciente se mueve (18).

1.2.5.3. Angio-Tomografía computerizada multicorte

La Angio-Tomografía Axial Computerizada (Angio-TAC) incorpora la posibilidad de obtener imágenes de todo el árbol arterial en un tiempo menor que la CEMRA, evitando de esta manera los artefactos por movimiento. Requiere contraste yodado, que debe de ser administrado mediante una bomba de infusión endovenosa. Esta técnica permite visualizar con mayor exactitud los aspectos anatómicos de la arteria, así como los componentes de la placa. El rendimiento diagnóstico es mayor cuando se evalúan las imágenes de forma dinámica. En la actualidad se dispone de nuevos sistemas de tomografía computerizada helicoidal y de sistemas multidetector que ofrecen imágenes de elevada calidad, lo que permite el uso tanto de la angiorresonancia como de la angiotomografía en los algoritmos diagnósticos de la patología vascular. De hecho, como ya se ha hecho referencia, actualmente, en la EC se acepta que dos pruebas no invasivas (eco-Doppler y Angio-TAC o Angio-resonancia), sean

suficientes para un diagnóstico de fiabilidad, sin necesidad de realizar una arteriografía (19).

1.2.5.4. Arteriografía

La prueba de referencia o "*gold standard*" para el estudio de la EC es la arteriografía de TSA con sustracción digital, que en el diagnóstico de la ateromatosis de arterias cervicales se realiza cuando son discordantes los hallazgos en las pruebas no invasivas, o, como ya hemos señalado, para planificar una intervención quirúrgica. Presenta un elevado grado de definición y contraste, por lo que aporta una valiosa información sobre la morfología (luz arterial) y la dinámica de flujo. Como inconveniente, puede presentar algunas complicaciones graves, sobre todo en relación a que exige un acceso vascular arterial. Se basa en la adquisición de imágenes tras la inyección, selectivamente, de contraste intraarterial, siendo capaz de diagnosticar de forma más fiable las estenosis de alto grado. Como ventajas adicionales aporta información sobre la hemodinámica cerebral, la presencia de circulación colateral, las lesiones en localizaciones poco accesibles para otras técnicas, la ulceración de la placa y la información anatómica precisa que permite seleccionar la mejor opción terapéutica. Aunque es una técnica no exenta de otras complicaciones (insuficiencia renal, hematoma local), en manos expertas, presenta un riesgo de embolismo cerebral inferior al 1% (20).

1.2.6. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas sintomáticas que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con EC son los eventos cerebrovasculares. Estos procesos son ipsilaterales a la carótida obstruida y se dividen en tres entidades principales:

- Accidentes Vasculares Cerebrales (AVC).
- Accidente Isquémico Transitorio (AIT).
- Amaurosis fugaz.

Un AVC es una lesión cerebral que se produce cuando el caudal de sangre a una parte del cerebro se interrumpe repentinamente o cuando se rompe la arteria de la que depende. Los accidentes cerebrovasculares se clasifican en dos tipos: el AVC isquémico, en el que se produce una interrupción en el aporte de sangre a una arteria cerebral, y el AVC hemorrágico, que se debe a la ruptura de la arteria. Ambos mecanismos tienen como consecuencia una lesión cerebral, ya sea por falta de aporte de oxígeno (isquemia), por compresión, o bien por la propia hemorragia o por un mecanismo de edema que puede generarse en relación a ambos procesos de manera tardía. En el caso de la EC, el daño cerebral se produce a través del mecanismo de isquemia.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de los AVC isquémicos por patología carotídea son diversos. Uno de los más frecuentes es la migración de émbolos, originados en la placa de ateroma, de la arteria carótida hasta los vasos más distales intracraneales. Otro mecanismo menos frecuente es la reducción del flujo sanguíneo, secundario a la aterotrombosis con placas superiores al 50% de la propia EC (21–24).

Los principales síntomas de un AVC isquémicos incluyen:

- Aparición súbita de alteración en la sensibilidad, debilidad o parálisis, especialmente de las extremidades de un lado del cuerpo.
- Estado confusional repentino o dificultad para hablar o entender el lenguaje.
- Dificultad para la visión con diferente afectación campimétrica.
- Pérdida del equilibrio o coordinación de movimientos.

Tal y como hemos señalado, la estenosis de la arteria carótida interna es responsable de una parte importante de los eventos cerebrovasculares: 20-25% de los AVC isquémicos (25–27), y 28% de recidivas a los dos años en los pacientes con EC grave (>70%).

En los países occidentales, los AVC son la tercera causa de muerte y la primera causa de discapacidad grave (28). En España, constituyen la primera causa de muerte en la mujer y la segunda en el varón, así como la primera causa global de discapacidad y la segunda de demencia (29). Así pues, es una patología cuyo diagnóstico y tratamiento es de extrema importancia, considerando el gran número de pacientes afectados, sus graves consecuencias y el gasto sanitario y social que finalmente conlleva (30).

De manera clásica, un AIT quedaba definido como un déficit neurológico focal brusco de 24 horas de duración como máximo, donde los síntomas típicos incluían hemiparesia, hemiparestesia o hemihipoestesia, disartria, disfasia, diplopía y/o ceguera monocular. Esta definición asumía que se producía una resolución de la isquemia lo suficientemente rápida como para causar sólo síntomas transitorios. En contraste, el ictus isquémico como tal se consideraba que generaba un daño permanente del parénquima cerebral. La similitud de estos síndromes agudos hacía, en muchas ocasiones, difícil diferenciarlos, puesto que se distinguían sobre la base de un criterio arbitrario de duración de los síntomas. En los últimos años, los conceptos de isquemia cerebral y su correlación temporal con la clínica cambiaron considerablemente sobre la base de la Tomografía Computerizada (TC), la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP). Por otro lado, en la era de las nuevas terapias de revascularización en el ictus, se ha considerado que los

pacientes que cumplen la antigua definición de AIT se beneficiarían de estos tratamientos, puesto que se ha estudiado que se prevendrán nuevos AIT y su progresión hacia un infarto cerebral establecido. Todo ello ha conducido a que, finalmente, se haya modificado la definición de AIT considerándose, actualmente, como un episodio breve de disfunción neurológica causado por una isquemia cerebral focal o retiniana, con síntomas clínicos que habitualmente duran menos de una hora, y en el que no se evidencian signos radiológicos de infarto agudo (31).

La amaurosis fugaz es la pérdida temporal de la visión en un ojo debido a la falta de aporte de sangre a la retina. Generalmente, tiene una duración de segundos a pocos minutos y, posteriormente, la visión se reinstaura de forma completa. La amaurosis fugaz se puede presentar como un tipo de AIT en el que un émbolo obstruye unilateralmente la luz de la arteria retiniana o de la arteria oftálmica, causando una disminución del flujo sanguíneo a la retina (32). Por otro lado, la propia estenosis aterosclerótica de la arteria carótida también puede causar amaurosis fugaz debido a la reducción global del flujo sanguíneo, produciéndose isquemia en estos casos, típicamente cuando el ojo es expuesto directamente a la luz brillante (33).

La EC puede ser considerada como sintomática o asintomática. Se considera EC sintomática cuando se produce un AIT o AVC de un territorio que

depende de esta arteria. El territorio cerebral más frecuentemente afectado es el que depende de la arteria cerebral media y a continuación, el de la arteria cerebral anterior. La presentación clínica clásica acostumbra a ser en forma de déficit motor y/o sensitivo del hemicuerpo contralateral a la lesión, afectándose de manera más grave la extremidad superior y pudiendo estar verse también comprometida la cara. Se han descrito trastornos sensitivos como única manifestación neurológica de la EC (34). Las manifestaciones sensitivas, cuando son aisladas, son sugestivas de lesiones talámicas y, por tanto, son propias de una afectación de la circulación posterior. Además, otro signo clínico prevalente es la alteración del lenguaje cuando se afecta el hemisferio dominante, siendo éste el izquierdo en la mayoría de personas diestras.

Se define EC asintomática como aquella que no ha producido síntomas neurológicos por accidentes cerebrovasculares, ni se detectan lesiones en la neuroimagen en los territorios dependientes de dicha arteria. Clínicamente, la estenosis de la arteria carótida asintomática se puede detectar a través de la auscultación de un soplo cervical a nivel paratraqueal. Los soplos son sonidos vasculares asociados a reverberaciones del flujo sanguíneo que aparecen como consecuencia de una estenosis que transforma un flujo laminar en turbulento. Los soplos carotídeos se han relacionado con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular; por lo que, una vez descartados ruidos banales, como los murmullos venosos causados por el flujo de la yugular interna o ruidos generados

por flujos aumentados en estados hipercinéticos, como en el síndrome febril o anémico, la detección de un soplo carotídeo debe obligar a descartar la presencia de placas de ateroma en la arteria. Cuando la EC es superior al 50% del diámetro, es posible auscultar un soplo en aproximadamente dos tercios de los pacientes. Por otro lado, hasta en un 2,6% de las carótidas sanas pueden auscultarse soplos. No obstante, la probabilidad de hallar una EC se multiplica por 35 cuando se ausculta un soplo (35), hallándose, en estos pacientes, lesiones hemodinámicamente relevantes (del 70% al 90% de oclusión del vaso) en un 35 % de los casos. En este contexto, cabe señalar que la incidencia anual de accidentes cerebrovasculares entre los pacientes a los que se les ausculta soplo es del 1% al 3% (36–38).

La claudicación intermitente es el síntoma más característico de la patología arterioesclerótica periférica. Se define como una sensación de dolor en grupos musculares distales de las extremidades debido a una obstrucción arterial crónica, siendo más frecuente en miembros inferiores, desencadenándose típicamente con el ejercicio y desapareciendo tras el reposo. Se ha estudiado que esta entidad puede ser una forma de presentación “asintomática” de patología carotídea, estimándose que entre un 20% y un 50% de los enfermos con claudicación intermitente padecen patología carotídea cuando se les practica un estudio de Doppler de los TSA (39).

En las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica está bien establecida la importancia de estudiar la presencia de EC en los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular isquémico (40,41). En los últimos años, se han publicado varios trabajos que inciden en la importancia de valorar la presencia de EC también en pacientes sin clínica neurológica previa que presenten factores de riesgo cardiovascular y/o patología vascular de origen ateromatoso en otros territorios, ya sea coronario o vascular periférico. La importancia de estudiar a estos pacientes está en relación a que algunos de ellos, hasta el 15-19%, pueden haber sufrido accidentes isquémicos silentes con síntomas neurológicos leves o poco específicos al corresponder con zonas cerebrales de mínima o nula expresividad neurológica sensitivo-motora o del lenguaje. En referencia a ello, el estudio de revisión llevado a cabo por Jayasooriya y cols. (42) identificó un total de 11 estudios que, mediante una prueba de neuroimagen, demostraban la presencia de infartos silentes en un 22% de los pacientes con EC. Así mismo, los resultados de éste y otros trabajos informaban de la posible asociación entre EC y la presencia de alteraciones cognitivas sutiles (42,43). En relación a todos estos hallazgos, se intuye que considerar únicamente la presencia de un evento cerebral, AIT o AVC, puede ser demasiado restrictivo para detectar a los pacientes con riesgo de padecer EC.

1.3. Impacto de la EC sobre la cognición

Las implicaciones de la EC en la patogenia del deterioro cognitivo se empezaron a documentar a partir de estudios epidemiológicos llevados a cabo a mediados de la década de los 90, concretamente a partir de los estudios *Etude sur le vieillissement arteriel* (EVA) (44) y del *The Atherosclerosis Risk Communities Study* (ARIC) (45). Ambos trabajos tenían como objetivo estudiar la relación entre la cognición y las características de la pared de las arterias carótidas. En el primer trabajo llevado a cabo por Auperin y cols. (44) estudiaron una cohorte de 1.200 pacientes de más de 60 años con una batería neuropsicológica que incluía *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (46), *Trail Making Test* (TMT), *Benton Visual Retention Test* (BVRT), *Digit Symbol Substitution Task* (DSST), *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT), *Raven Progressive Matrices* (RPM) y *Word Fluency Test* (WFT). Se describió una asociación entre la presencia de placas arterioscleróticas y dificultades en la atención, evaluada mediante el DSST y el PASAT, y un menor rendimiento en el MMSE. El trabajo también reseñaba una relación entre el espesor de la pared carotídea en sujetos con placas arterioscleróticas y un menor rendimiento cognitivo en cinco de los ocho test evaluados: MMSE, DSST, TMT, PASAT y RAVLT. El segundo estudio, llevado a cabo por Cerhan y cols. (45), confirmó estos hallazgos, describiéndose una asociación inversa entre el grosor de la pared carotídea y el rendimiento tanto en la clave numérica de la prueba *Wechsler Adult Intelligence Scale*

(WAIS), como en el de memoria diferida (*Delayed Word Record Test*) (45). Mathiesen y cols. (47) realizaron un estudio sobre un subgrupo de 189 pacientes con EC de más del 35% de la luz sin sintomatología clínica, extraídos de la población de un estudio epidemiológico. Observaron una relación inversa entre el grado de estenosis y los resultados en atención y memoria de trabajo (repetición de dígitos directos e inversos), memoria episódica (pares de palabras *Weschler Memory Scale-Revised*), función motora (*Grooved Pegboard Test*) y velocidad psicomotora (TMT) (47). Estos resultados concluyeron, finalmente, que la presencia de EC, así como la magnitud del grosor de la estenosis, estaban directamente relacionadas con un peor rendimiento cognitivo.

La importancia de los resultados de estos estudios radicó no solo en la evidencia de la relación entre EC y deterioro cognitivo, sino también en la generación de novedosas hipótesis de trabajo para futuros estudios.

1.3.1. Etiopatogenia

Numerosos estudios han tenido como objetivo tratar de identificar los mecanismos etiopatogénicos implicados en el deterioro cognitivo que se produce como consecuencia de la EC. De manera global, se considera que el daño neurológico responsable del deterioro cognitivo en estos pacientes se debe a la alteración del flujo cerebral. Para el estudio de esta relación, se han utilizado animales, mayoritariamente ratas, exponiéndolos a un estado de hipoperfusión,

siendo éstos considerados modelos puros para el estudio de la hipoperfusión cerebral crónica (HCC). Estos modelos experimentales han permitido, además, estudiar los mecanismos moleculares implicados y la relación con los diferentes factores de riesgo y comorbilidades. De los resultados descritos hasta la fecha en la literatura, se desprende la hipótesis de que el deterioro cognitivo hallado en relación a la patología carotídea se genera por un proceso multifactorial que afecta, finalmente, a la hemodinamia cerebral (48,49), debiendo destacar tres mecanismos fundamentales:

- a) Presencia de patología de pequeño vaso.
- b) Generación de microembolias.
- c) Hipoperfusión crónica, siendo ésta la más complicada de caracterizar fisiológicamente.

A continuación, se desarrollan dichos mecanismos.

1.3.1.1. Patología de pequeño vaso

La literatura describe que la patología de pequeño vaso, es decir, las lesiones cerebrales secundarias al daño de pequeñas ramas perforantes de las arterias intracraneales que irrigan regiones de la sustancia blanca y núcleos profundos, generando un estado de isquemia difusa o pequeños infartos lacunares, podría relacionarse con el deterioro cognitivo de los pacientes con

EC. En modelos animales (50) se observó que la reducción importante del flujo sanguíneo de la carótida izquierda inducía un mayor número de lesiones de sustancia blanca en el hemisferio izquierdo que la del lado derecho del mismo animal. Por otro lado, los autores concluyeron que el flujo sanguíneo cerebral era menor en la sustancia blanca que en la sustancia gris tras un estado de hipoperfusión inducido (51). Estos resultados, en cuanto a la distribución de las lesiones isquémicas, se habían hallado de manera similar en otros estudios realizados previamente. Choi y cols. (52), en modelos animales semejantes halló la presencia de dificultades amnésicas utilizando el laberinto de agua y un test de objeto novedoso. En su estudio, la pérdida de oligodendrocitos, la atenuación de la densidad de la mielina y la neuroinflamación concomitante fueron significativos, con lo que determinó que la neuroinflamación era un elemento fundamental en la fisiopatología de este daño en la sustancia blanca (52–56).

Progresivamente, se han ido publicando un número creciente de trabajos en la literatura que apoyan la hipótesis de que la causa más frecuente de la aparición de lesiones en sustancia blanca (57) es la hipoperfusión cerebral inducida por la oclusión de pequeñas arterias o arterias críticas de mayor calibre, como son las carótidas, tanto en regiones periventriculares, como en regiones subcorticales. Se sostiene, además, que estas lesiones mantienen una fuerte relación con alteraciones cognitivas, tales como trastornos amnésicos o la presencia de enlentecimiento psicomotor (58–65).

De igual modo, diversos trabajos que siguen esta misma línea de investigación han confirmado que la presencia de EC de más del 70% se asocia a lesiones de sustancia blanca profunda (58,66) e infartos lacunares (67–69) y que la presencia de microinfartos silentes, no detectados inicialmente por neuroimagen, podría doblar el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo a largo plazo (70).

1.3.1.2. Microembolias

Cabe destacar la generación de microembolias como mecanismo etiológico del deterioro cognitivo en los pacientes con EC. Se definen como embolias microscópicas que generan zonas de isquemia o infarto de pequeño tamaño, muchas veces indetectables por las técnicas de neuroimagen. Debemos señalar que las técnicas de neuroimagen actuales tienen una baja sensibilidad en la detección de microinfartos cuando éstos tienen una dimensión inferior a 0.2 mm de diámetro, aunque sí son visibles en necropsias, donde se detectan en una cuarta parte de los pacientes de avanzada edad, con demencia previa (71). En el estudio *Religious Order Study en Chicago* (ROS) (71), la detección de microinfartos fue frecuente, objetivándose en una tercera parte de los pacientes con demencia y en una cuarta parte de los pacientes sin demencia (72). Los mecanismos por los que los microinfartos alteran la cognición y causan demencia aún no son bien conocidos, pero diversas líneas de investigación defienden la premisa de que los microinfartos pueden representar el último efecto de un

proceso vascular difuso (73) y perjudicial (hipoperfusión, estrés oxidativo o inflamación) que acaba generando una pérdida de materia neuronal (74).

1.3.1.3. Hipoperfusión cerebral crónica

En los pacientes con EC, el impacto de un estado de baja perfusión cerebral (subagudo o crónico) sobre la disfunción neuronal también ha sido ampliamente estudiado. El grado de hipoperfusión y los cambios cerebrales derivados de éste parecen depender del número de carótidas obstruidas y del grado de dicha obstrucción. Para estudiar este fenómeno, se han desarrollado dos modelos experimentales, principalmente en roedores. En el primer modelo, se procede a la obstrucción de ambas carótidas simultáneamente y, en el segundo modelo, denominado “de los dos pasos”, se induce la estenosis de ambas carótidas de manera secuencial, con una semana de intervalo (75). Se considera por consenso que este segundo modelo, que permite al cerebro una adaptación gradual a la hipoperfusión, es el más cercano a la realidad clínica en humanos, ya que la obstrucción bilateral aguda de las carótidas ocurre de manera excepcional.

En los trabajos en los que se ha inducido en animales la oclusión bilateral de las arterias carótidas (OBAACC) se observa una pérdida de neuronas y activación de células gliales tanto en el córtex como en el hipocampo y, de

manera paralela, la aparición de dificultades de memoria (76,77). Además, algunos trabajos experimentales han sugerido que la OBAACC produce una compensación vascular de las arterias vertebrales del cerebro (78–80). En concreto, indican que existe una relación paralela entre la alteración en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y, por un lado, el incremento del diámetro de las arterias vertebrales (AAVV) y, por otro lado, con la angiogénesis, es decir, con la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los preexistentes. Estos estudios apuntan que la HCC activa mecanismos de compensación vascular para intentar mantener un FSC más óptimo para el cerebro (78). El estudio experimental de Jing y cols. (81) confirma de nuevo estos dos mecanismos de compensación: la dilatación de las AAVV y la angiogénesis. Los autores sugirieron que la compensación del FSC ocurriría en una primera fase (2-3 semanas después de OBAACC) a través de la dilatación de las arterias vertebrales, mientras que la angiogénesis aparecería en una fase más tardía, entre 4-6 semanas (82). Por otro lado, sugieren que esta compensación de flujo sanguíneo no previene la muerte neuronal ni frena el deterioro cognitivo inducido por HCC (76,77,83,84). Por su parte, el trabajo de investigación de Odano y cols.(85) plantea si las células que han sufrido un período prolongado de hipoperfusión quedan dañadas de manera permanente o pueden recuperarse en el caso de revertir la hipoperfusión. En relación a esto, De la Torre y cols. (86) concluyen que tras oclusiones inferiores a dos semanas en animales, el déficit

de memoria podría ser restaurado, no siendo así en oclusiones prolongadas de más de tres semanas de duración.

Diversos trabajos experimentales (87–90) describen que la hipoperfusión puede ser un desencadenante importante de un proceso de inflamación que induce dificultades en el aprendizaje y la memoria entre la 1ª y 6ª semanas después de la oclusión carotídea (48,91,92). En estos estudios, además, se observa la existencia de alteraciones en la conducta incluso antes de la presencia de daño celular en el hipocampo. Así mismo, un estudio en humanos encontró que 25 pacientes con oclusión unilateral y deterioro cognitivo tenían reducido el FSC regional (rFSC) y la reactividad cerebrovascular, presentando una menor tasa metabólica cerebral de oxígeno (rCMRO₂) (93), estando estos parámetros relacionados con un estado de perfusión cerebral insuficiente. Además, la hipoperfusión cerebral parece promover la generación de microinfartos corticales (94) y acelerar la angiopatía amiloide (depósito de material en las capas medias y adventicia de los vasos, que los lesiona y los hace frágiles, con mayor propensión a romperse, generando hemorragias cerebrales). Por otro lado, el daño originado por la HCC no sólo parece afectar a las neuronas colinérgicas, sino que lesiona también neuronas dopaminérgicas, que contribuyen al desarrollo de la enfermedad de Parkinson (83).

El desarrollo de lesiones en la sustancia blanca atribuibles a un estado de HCC parece estar asociado a un incremento de la microangiopatía cortical, con presencia de microinfartos microscópicos y pérdida de neuronas en el córtex cerebral, que probablemente no serían detectables a través de una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) convencional. Por otro lado, estudios previos ya habían descrito la asociación entre el volumen de lesiones de sustancia blanca y el deterioro de funciones cognitivas generales y de áreas específicas (95).

Si bien los modelos animales utilizados parecen ser sólidos para definir la fisiopatología de la isquemia crónica reversible, lo que se ha estudiado en humanos muestra cuatro parámetros hemodinámicos fundamentales que influirán en la respuesta del cerebro a un estado de hipoperfusión por patología oclusiva carotídea:

- Grado de la hipoperfusión.
- Duración.
- Rapidez de instauración.
- Volumen de córtex que está sometido a la hipoperfusión.

Parece ser que las lesiones tienden a establecerse como irreversibles cuando las neuronas son sometidas a un período prolongado de hipoperfusión grave y por otro lado, que cuando su instauración es de manera aguda, se ve afectado un mayor volumen del córtex (86,96–98).

A modo de síntesis, la literatura científica evidencia la relación entre la presencia de EC y deterioro cognitivo, así como algunos de los mecanismos fisiopatológicos que podrían estar implicados, los cuales, fundamentalmente, parecen basarse en la generación de daño cerebral micro o macroscópico, focal o difuso, por un déficit de perfusión sanguínea en el cerebro.

1.3.2. Evaluación del deterioro cognitivo en pacientes con EC

Un gran número de trabajos de evaluación de la capacidad cognitiva en pacientes con EC se han centrado en el análisis del cambio cognitivo observado tras la revascularización, realizando una valoración inicial previa a este procedimiento y comparándola con una posterior.

Los instrumentos de evaluación utilizados a lo largo de los últimos años para valorar la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes con EC, pueden dividirse en dos niveles de complejidad.

Un primer nivel se basa en la evaluación mediante escalas de cribado cognitivo, tales como el MMSE (46) o el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (99), útiles para discriminar entre un estado de normalidad y patológico, caracterizados por su sencillez de aplicación y brevedad (de cinco a diez minutos). Estudios prospectivos en los que se utilizan pruebas de cribado como el MMSE hallan que el rendimiento cognitivo global de los pacientes con EC, se situaba o dentro de los límites de la normalidad (100) o por debajo (83). En el estudio de Yan y cols. (101) en el que se estudió de manera longitudinal una muestra de 45 pacientes con EC grave sintomática, utilizando el test de cribado MoCA, los resultados mostraron puntuaciones en la zona cercana al límite inferior de la normalidad. Así mismo, en el trabajo de Carta y cols. (102) en el que se analizó un grupo de 46 pacientes sintomáticos, con estenosis grave, evaluados mediante un test de valoración propiamente del coeficiente intelectual

(WAIS), se obtuvieron puntuaciones cercanas a la zona inferior de la normalidad en las tres variables estudiadas: Coeficiente Intelectual Manipulativo, Coeficiente Intelectual Verbal y el Coeficiente Intelectual General. No obstante, es sabido que, aunque estas pruebas aportan información básica resultan poco útiles para la caracterización del deterioro cognitivo y el grado de afectación específico de cada dominio.

En el segundo nivel de evaluación, de mayor complejidad, se prioriza el uso de tests y baterías generales estandarizadas, centradas en la descripción minuciosa del perfil de afectación cognitiva. Los estudios que aplican esta metodología, muestran entonces un peor rendimiento cognitivo en los grupos de pacientes con EC, tanto al ser comparados con un grupo control de las mismas características (103,104), como respecto a los valores normativos (105). Los resultados reflejan una menor velocidad de procesamiento, mayores déficits amnésicos, tanto con material verbal como visual, y dificultades en capacidades visuoespaciales y funciones ejecutivas (103–108). Estas alteraciones cognitivas, además, parecen estar presentes incluso antes de observarse sintomatología neurológica, tal y como reafirma el trabajo de revisión realizado por Chang y cols. (109) en 2013, en el que la gran mayoría de estudios que analizan mostraban que los pacientes con EC, sin clínica neurológica, presentaban disfunción cognitiva, principalmente en función ejecutiva, memoria, lenguaje y capacidad motora. Así mismo, este estudio concluía que este deterioro estaba relacionado con el grado de EC que presentaba el sujeto.

Algunos trabajos complementan la valoración neuropsicológica, con el análisis de la hemodinámica cerebral de los pacientes con EC asintomática, confirmando por las alteraciones cognitivas, y asociando dichos déficits, con el mecanismo de hipoperfusión cerebral originado por la obstrucción de la arteria carótida ipsilateral (32,108). El equipo de Marshall y cols. (32), por su parte, demostró esta misma asociación con sujetos con EC sintomática. En dicho trabajo, se evaluó la cognición en un grupo de 71 pacientes, de los cuales 32 habían sufrido un AIT y 39 un AVC. La cognición fue evaluada mediante una amplia batería neuropsicológica específica en la que se incluía el TMT, la repetición de dígitos, el *Symbol Digit*, el Test de Denominación de Boston, la Repetición Verbal de Boston, el *Hopkins Verbal Memory Test* (HVMT), el *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT), la *Rey Osterriech Complex Figure Test* (ROCF), la Bisección de líneas, el Target Cancellation y el Grooved Pegboard Test. Las puntuaciones brutas de los tests fueron convertidas en una puntuación global del estado cognitivo denominada “z”. Por otro lado, se practicaba a los pacientes una TEP que valoraba la situación hemodinámica mediante la técnica específica de *oxygen extraction fraction* (OEF). Los resultados obtenidos mostraron que la puntuación de la variable del estado cognitivo se situaba en -1.45 puntos por debajo de la media en sujetos TEP positivo (con una baja hemodinámica) y también por debajo de la media en -1.25, en los sujetos TEP negativos (sin fallos hemodinámicos). En este mismo estudio se describieron déficits cognitivos en los pacientes al ser comparados con los

datos normativos pero sin hallar diferencias significativas cuando ambos grupos se compararon entre sí, TEP positivo o negativo. Sin embargo, cuando se analizó el subgrupo de pacientes que había presentado un AIT previo, después de ajustar el modelo por edad, educación, lado de la oclusión, depresión y presencia de AVC previo establecido, sí hubo una diferencia significativa entre los pacientes con TEP positivo y TEP negativo. Siguiendo esta misma línea de investigación en el estudio de Bossema (104), se analizó si se detectaban diferencias entre los pacientes asintomáticos y sintomáticos, hallando que aquellos pacientes que habían sufrido un AIT, ya fuera hemisférico o retiniano, obtenían peores puntuaciones que los sujetos con EC asintomática.

Los resultados de estos estudios de pacientes con EC muestran resultados heterogéneos debido principalmente a cuatro importantes cuestiones metodológicas de los diferentes trabajos:

- Diferencias en los criterios de inclusión y exclusión.
- Distintos instrumentos de medición utilizados.
- Variabilidad en la composición del grupo control (personas sanas, pacientes con factores de riesgo vascular, con enfermedad vascular periférica o con indicación de cirugía ortopédica o urológica programada).
- Falta de control de los factores de confusión (110).

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los estudios más relevantes y el tipo de pruebas aplicadas.

Tabla 1. Estudios de evaluación neuropsicológica en pacientes con EC: test aplicados

Primer autor	Año	Test aplicados
Crawley	2000	NART; TMT; RAVLT; Finger Tapping Test; GPT; SDMT; LCT; WAIS (subtests)
Sinforiani	2001	Repetición Dígitos; Cubos Corsi; RAVLT
Heyer	2002	TMT; COWAT; ROFC
Aharon-Peretz	2003	RAVLT, Repetición Dígitos
Fearn	2003	Overall Memory Reaction Time
Kishikawa	2003	Word Recall Test; BVRT
Pearson	2003	BVRT; RAVLT
Borroni	2004	ROFC; Repetición Dígitos; The Measurement of Mental Efficiency of Mental Functioning (Story Recall).
Lloyd	2004	RBMT
Mathiesen	2004	WMS-R; TMT; GPT; COWAT; CCAP; Cubos de Khos
Bossema	2005	Repetición Dígitos, WLT; Doors Test
Ogasawara	2005	Repetición Dígitos; New learning; ROCF
Aleksic	2006	Letras y números, RAVLT
Grundwald	2006	CERAD (subtest)
Witt	2007	RAVLT; ROCF; Taylor figure; CFT
Xu	2007	RAVLT; ROCF; Repetición Dígitos
Romero	2009	WMS; TMT; BNT; VOT
Silvestrini	2009	Evocación fonética; Evocación semántica; Matrices Progresivas; ROFC
Feliziani	2010	MMSE; Babcock story Recall; RAVLT; Evocación semántica; TMT; COWAT; Copy Drawing Test
Landcraft	2010	RBANS; EXIT
El-Serafy	2011	MMSE; Addenbrooke's Cognitive Test; PALT; Block Design Subtest
Lal	2011	TMT; DSC; BNT; Working Memory Test (WAIS-III); COWAT; HVL
Wasser	2011	TAP; WMS-R; SRT; Evocación verbal; RFPT; WCST; ROCF; NVLT; SPAT; Lern-Gedächtnistest

Baluccani	2012	Evocación fonética; Evocación semántica; Matrices Progresivas; ROFC
Cheng	2012	MMSE; Repetición Dígitos; SDMT; TMT; SCWT; ROFC
Rocque	2012	RBANS
Ghogawala	2013	TMT; COWAT; HVLТ
Heyer	2013	HVLТ; COWAT; FCSRT; ROFC; GPT; Finger Tapping Test; TMT
Takahashi	2013	WMS; WAIS-R; ROCF
Everts	2014	SCWT; TMT; BNT; Evocación semántica; VLMT; ROFC; Purdue Pegboard
Buratti	2014	MMSE
Avirame	2014	TMT; Semantic and Fluency Test; AVLТ-ger; Digit Span
Kitagawa	2014	MMSE
Yan	2014	MoCA
Lin	2014	MMSE; TMT; SCWT; ROCF; Memory Test; Repetición dígitos
Plessers	2015	MMSE; RAVLT; CFT; WMS-III; TMT; SCWT; COWAT; GIT
Carta	2015	WAIS-R
Wang	2015	MMSE; MOCA
Wapp	2015	SCWT; WAIS-III; Evocación verbal; BNT; WRLT; Repetición dígitos; ROCF; Purdue Pegboard
Kim	2015	TMT; SCWT; WCST; COWAT; WAIS-IV; BNT; ROCF; RAVLT; Finger Tapping
Kougias	2015	WAIS-IV; TMT; SCWT; JLO; BVMTR; RAVLT
Scherr	2015	MMSE; CERAD-plus
Yoon	2015	K-MMSE; SNSB-D; ROFC; SVLT; Go-no go tasks; SCWT; BNT
Yoshida	2015	WAIS-R; WMS; ROCF
Kojima	2016	WAIS-R; WMS; ROCF
Wang	2016	RBANS; VCIHS
Jackson	2016	VCIHS
Lin	2016	MMSE; Selective Reminding Test; TMT modified; SCWT; SDMT; ROCF modified
Hitchner	2016	MMSE; RAVLT; ROCF; TMT; GPT; SDMT; Repetición dígitos; Category Fluency

Hitchner	2016	MMSE; RAVLT; ROCF
Watanabe	2017	MMSE; MoCA

Abreviaturas: AVLT-ger, Auditory Verbal Learning Test-German version; BNT, Boston Naming Test; BVMTR, Brief Visuospatial Memory Test- Revised; BVRT, Benton Visual Retention Test; BNT, Boston Naming Test; CCAP, California Computerized Assessment; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; CFT, Complex Figure Test; COWAT, Controlled Oral Word Association Test; DSC, Digit Symbol Coding (WAIS III); EXIT, Executive Interview; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; GIT, Groninger Intelligence Test; GPT, Grooved Pegboard Test; HVL, Hopkins Verbal Learning Test; JLO, Judgment of line orientation; K-BNT, Korean Boston Naming Test; K-MMSE, MMSE Korean version; LCT, Letter Cancellation Test; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; NART, The National Adult Reading Test; NVLT, Non-Verbal Learning Test; PALT, Paired Associate Learning Test; RAVLT, Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey; RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; RBMT, Rivermead behavioral Memory Test; RFPT, Regard's Five-Point Tests; ROFC, Figura Compleja de Rey-Osterrieth; SCWT, Stroop Color and Word Test; SDMT, Symbol Digit Modality Test; SNSB-D, Seoul Neuropsychological Screening Battery-Dementia Version; SPAT, The Spatial Recall Test; SRT, Selective Reminding Test; SVLT, Seoul Verbal Learning Test; TAP, Test for Attentional Performance; TMT, Trail Making Test; VCIHS, Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards; VLMT, Verbal learning and attention test; VOT, Hooper Visual Organization Test; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; WLT, Word Learning Test; WMS, Wechsler Memory Scale; WRLT, Word Rey Learning Test

Aunque existe una amplia variabilidad en los instrumentos utilizados, tal y como refleja la Tabla 1, actualmente existe cierto consenso acerca de las funciones cognitivas que deben ser evaluadas en los pacientes con EC; debiendo incluir principalmente una valoración de la memoria episódica y de las funciones ejecutivas. No obstante, en la actualidad, aún no se dispone de un protocolo de exploración neuropsicológica estandarizado y diseñado específicamente para la valoración de estos pacientes.

1.4. Tratamiento de la EC

El diagnóstico y tratamiento de la patología ateromatosa de las arterias carótidas han ocupado en los últimos años un protagonismo destacado en literatura científica y en la práctica clínica (111–113). De manera paralela y progresivamente, se han ido desarrollado diferentes técnicas diagnósticas y opciones terapéuticas que han sido ampliamente descritas y comparadas por diversos autores (114–117). El objetivo principal del tratamiento de la EC es el de prevención de eventos cerebrovasculares. La prevención puede ser de dos tipos, en función de la población de pacientes sobre los que se aplica:

- Primaria, si todavía no han padecido ningún evento isquémico cerebrovascular, con el objetivo de prevenir su aparición.
- Secundaria, si ya se ha producido un cuadro focal isquémico, con el objetivo de evitar la recidiva de nuevos eventos.

Las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica de manejo y prevención de los accidentes cerebrovasculares inciden en la necesidad de aplicar métodos, como el cambio de algunos hábitos y tratamientos médicos, incluidos los farmacológicos, para la prevención tanto primaria como secundaria, reservando las técnicas de revascularización (por ser de mayor riesgo) para un grupo específico de pacientes que cumplan determinadas condiciones (115,118).

1.4.1. Tratamiento médico

Su objetivo principal es impedir la formación y crecimiento de la placa aterosclerótica. Como hemos señalado, y de acuerdo con las últimas guías de actuación clínica publicadas, el tratamiento médico es considerado parte fundamental de la terapia de la EC, tanto en pacientes que no han padecido ningún evento cerebrovascular, para así evitar que suceda, como en los que sí lo han sufrido, para evitar recidivas (116,119,120). Dentro del tratamiento médico se incluyen:

- Cambios en los hábitos dietéticos.
- Abandono de hábitos nocivos o tóxicos (sedentarismo, consumo de alcohol o tabaquismo).
- Control ponderal.
- Potenciación del ejercicio físico moderado.
- Aplicación de otras medidas para el control estricto de enfermedades de riesgo cardiovascular: diabetes, hipertensión arterial y dislipemia.
- Administración de fármacos tanto para la estabilización de la placa de ateroma, antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, como otros tratamientos farmacológicos dirigidos propiamente al control de los factores de riesgo vascular (FRV) antes mencionados, como antihipertensivos, estatinas, insulinas o antidiabéticos orales.

1.4.2. Tratamiento de revascularización

El objetivo del tratamiento de revascularización es permeabilizar el vaso obstruido mediante una técnica quirúrgica o endovascular. Siguiendo estos dos métodos, las técnicas de revascularización quedan integradas fundamentalmente bajo dos procedimientos:

- La endarterectomía carotídea, que implica la apertura del vaso,
- El tratamiento endovascular, mediante la angioplastia percutánea e inserción de un dispositivo endovascular expansor conocido como “stent”.

La selección de los pacientes para las técnicas de revascularización se basa fundamentalmente en la consideración de ser sintomático, es decir, se indicarán en pacientes que hayan padecido un evento cerebrovascular isquémico, debiendo además correlacionarse los hallazgos clínicos con las características de las lesiones carotídeas.

1.4.2.1. Tratamiento quirúrgico: endarterectomía carotídea

La endarterectomía carotídea (EAC) es un procedimiento considerado sencillo y que en general, emplea tiempos quirúrgicos cortos. Se realiza a través de una incisión arterial o arterioctomía longitudinal, que incluye la porción más distal de la carótida primitiva, el bulbo y el origen de la carótida interna. La técnica

se completa con la extracción de la placa de ateroma de la arteria con posterior cierre de la incisión mediante sutura (Figuras 4 y 5).

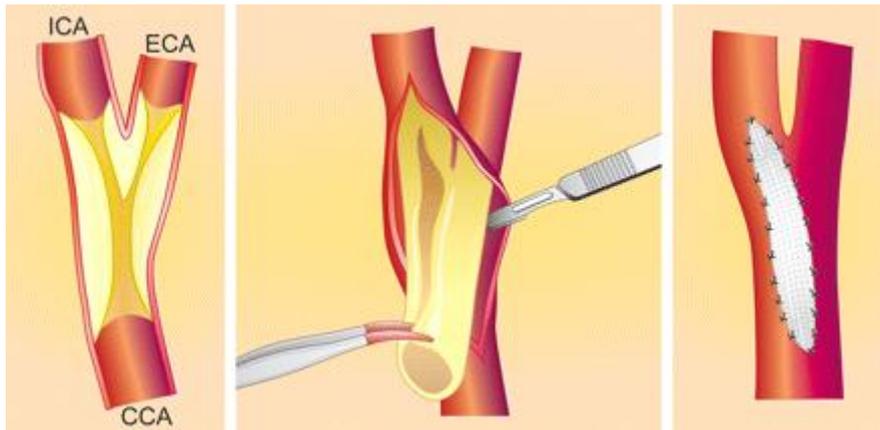


Figura 4. Técnica EAC (imagen reproducida con permiso de Marco Roffi, Debabrata Mukherjee, Daniel G. Clair; Carotid artery stenting vs. endarterectomy. Eur Heart J 2009; 30 (22): 2693-2704. doi: 10.1093/eurheartj/ehp471)

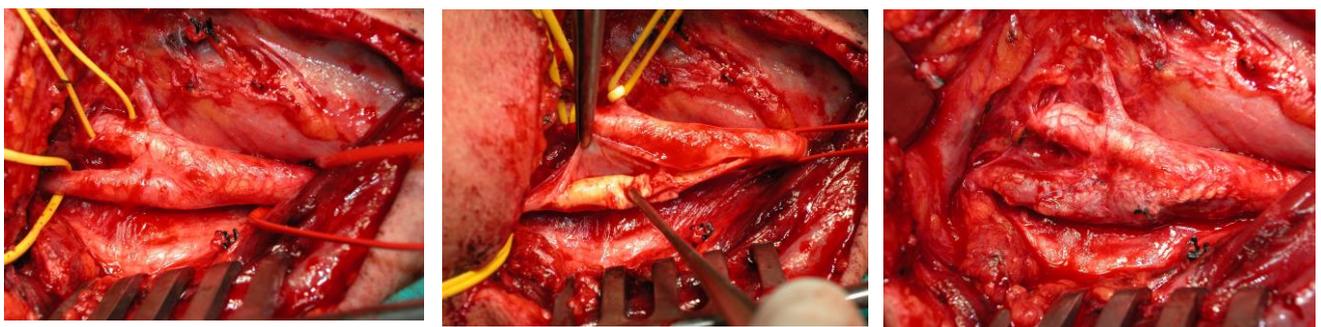


Figura 5. Reparación de EC mediante EAC (Imagen facilitada por el Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitari Mutua Terrassa).

Las complicaciones de EAC están bien descritas y se clasifican en tres tipos: neurológicas, sistémicas y locales, siendo las primeras las principales por sus potenciales secuelas. Las neurológicas se basan fundamentalmente en la aparición de AVC tanto isquémicos como hemorrágicos. Los pacientes sintomáticos tienen una morbimortalidad quirúrgica del 5% mientras que la de los pacientes asintomáticos es del 3%. A nivel sistémico, la complicación más importante es el infarto de miocardio, puesto que en general son pacientes que padecen arteriopatía en otros territorios, incluidas las arterias coronarias (121). Por lo que se refiere a las complicaciones locales, destacan las parálisis faciales, los hematomas por sangrados a nivel de la herida o la infección de ésta (122).

La eficacia y seguridad de la EAC han sido evaluadas en diferentes estudios que incluyen pacientes sin ictus isquémicos previos, pero con algún grado de EC detectado en pruebas de imagen. Entre éstos, cabe destacar dos grandes estudios de cohorte, prospectivos, randomizados y multicéntricos, que han demostrado la eficacia de la EAC en la disminución de infarto cerebral ipsilateral, con una bajo número de complicaciones: el *North American Symptomatic Endarterectomy Trial* (NASCET) (123,124), con un total de 2.885 pacientes y el *European Carotid Surgery Trial* (ECST) con 3.024 pacientes (121,125). Los resultados de estos y otros estudios relevantes evidencian que la EAC es superior al tratamiento farmacológico en pacientes sintomáticos con EC mayor del 50% con una morbimortalidad del procedimiento menor del 6% a los

30 días. Además presenta una reducción del riesgo absoluto de desarrollo de un AVC del 16% en los primeros cinco años (126,127), tanto en pacientes sintomáticos como en asintomáticos. Las guías de actuación clínica más recientes, basándose en estudios multicéntricos, prospectivos y aleatorizados, consideran la EAC como el tratamiento “*gold standard*” de esta patología, recomendándose con el máximo nivel de evidencia científica (128,129).

1.4.2.2. Tratamiento endovascular: angioplastia con stent carotídeo

La práctica de procedimientos endovasculares intervencionistas que involucran el territorio carotídeo y cerebral ha ido incrementándose exponencialmente en los últimos años. La angioplastia con balón e implantación de stent carotídeo (ACS) surgió como alternativa terapéutica a la EAC, en aquellos pacientes que, aun cumpliendo los criterios clínicos para la indicación de la misma, no se consideraba apropiada tras ser valorados como de alto riesgo quirúrgico o anestésico. La técnica consiste en el hinchado de un balón a alta presión a nivel de la estenosis, quedando así resuelta, siendo fundamental minimizar la probabilidad de desprendimiento de material durante las maniobras del hinchado-dilatación, puesto que podría impactarse a nivel distal produciendo importantes daños cerebrales. En la fase final de la técnica, se inserta un dispositivo cilíndrico a modo de cánula expansora, conocido como *stent*, cuya función es mantener el vaso permeable (Figuras 6 y 7).

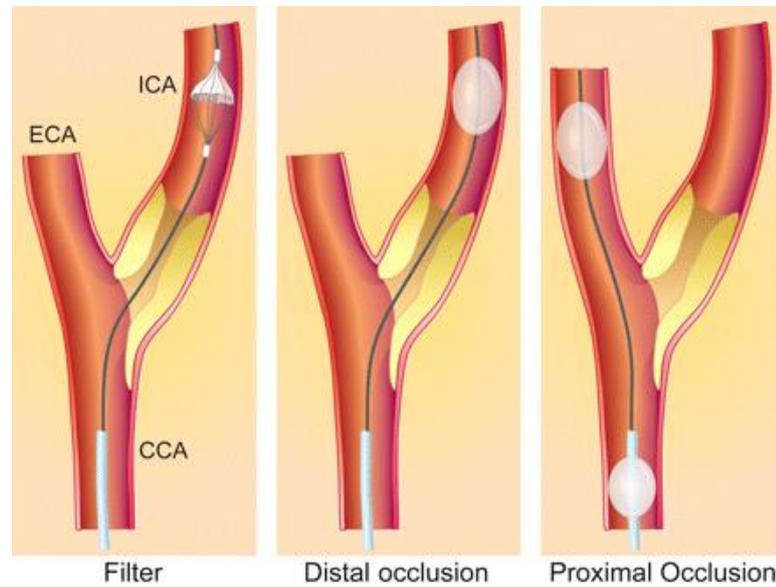


Figura 6. Técnica ACS (imagen reproducida con permiso de Marco Roffi, Debabrata Mukherjee, Daniel G. Clair; Carotid artery stenting vs. endarterectomy. Eur Heart J 2009; 30 (22): 2693-2704. doi: 10.1093/eurheartj/ehp471)



Figura 7. Reparación de EC mediante ACS (Imagen facilitada por el Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitari Mutua Terrassa).

La complicación que se produce con más frecuencia durante el procedimiento es la aparición de bradicardia e hipotensión, por el estímulo mecánico del seno carotídeo, que induce actividad vagal de manera refleja, inhibiéndose los impulsos simpáticos (130). Se ha descrito que ciertas morfologías de la placa de ateroma, así como la presencia de trombos en su interior, conllevan un riesgo añadido de complicación de la técnica, incrementándose considerablemente el riesgo de embolización. Así pues, en estos pacientes se recomienda optar por la EAC carotídea. Otros factores que aumentan el riesgo de la técnica o la dificultan son la presencia de calcificaciones, placas inestables o la presencia de un acceso arterial dificultoso (131).

1.4.3. Comparación de las técnicas de revascularización

Los resultados de diferentes ensayos clínicos multicéntricos y aleatorizados han reconocido como válida la eficacia de ambas técnicas, tanto EAC como ACS. Coinciden, no obstante, en considerar como indispensable el practicar ambas técnicas procurando obtener la menor tasa posible de morbimortalidad, por lo que se deben aplicar en subgrupos de enfermos correctamente seleccionados. Por otro lado, se han desarrollado ensayos clínicos aleatorizados comparativos que estudian y dejan bien definidos los riesgos y beneficios de cada una de estas técnicas. *The Stenting and Angioplasty*

with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE) mostró un beneficio superior de ACS sobre EAC en pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico, con estenosis sintomática o asintomática, y obstrucción de la arteria carótida $\geq 50\%$ y $\geq 70\%$ respectivamente. Sin embargo, otros trabajos como el *Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study* (CAVATAS), el *The Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems* (CaRESS) (132), o una revisión sistemática posterior mostraron una morbimortalidad vascular similar entre EAC y ACS, sin hallar diferencias significativas entre ambos procedimientos al analizar la incidencia de ictus a 30 días (133) o el riesgo de muerte (107).

El riesgo de desarrollar eventos neurológicos perioperatorios en relación a las técnicas endovasculares fueron elevados durante los primeros procedimientos, y han ido disminuyendo con la implantación y el perfeccionamiento de diferentes métodos y dispositivos de protección cerebral, sin superar, no obstante, los resultados de la EAC. Una revisión realizada este año donde se han analizado estudios randomizados, metaanálisis incluyendo algunos estudios aún en curso, concluye que el beneficio a largo plazo de ambos procedimientos es similar, siempre que el paciente haya sido correctamente seleccionado por un equipo de expertos (114).

La literatura científica hasta el momento, indica que la EAC y la ACS son técnicas que se complementan y pueden coexistir como recursos terapéuticos, ya que tanto la EAC, que fue el primer tratamiento aplicado como la ACS (134,135), una alternativa más reciente, se considera que poseen una eficacia probada y una seguridad aceptable. (136). Por lo tanto, para lograr los mejores resultados, los tratamientos deben ser seleccionados en base al riesgo relacionado con el procedimiento específico para cada paciente de forma individual. El servicio de Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitari Mútua Terrassa, dispone de un protocolo asistencial de manejo terapéutico de la EC, que ha sido consensuado por todos los miembros del servicio y que sigue las recomendaciones de las principales guías y sociedades científicas. Incluye un algoritmo de decisión terapéutica en función de la presencia de antecedentes de accidente cerebrovascular (sintomático/asintomático), el riesgo quirúrgico y el grado de estenosis (Figura 8).

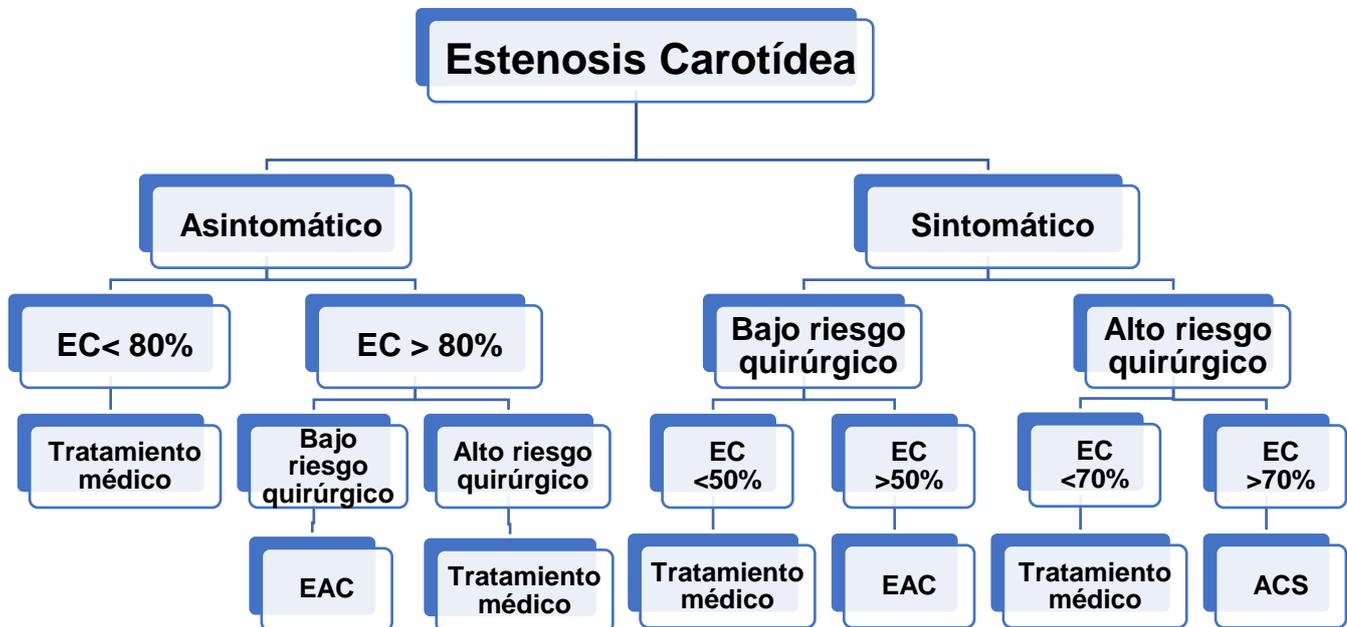


Figura 8. Diagrama de decisión en el tratamiento de la EC del Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitari Mútua Terrassa.

1.5. Impacto de la revascularización carotídea sobre la cognición

El objetivo principal de las técnicas de revascularización en pacientes con EC, tanto sintomáticos (129,137,138) como asintomáticos (139), es preventivo. Como hemos señalado, diversos estudios han demostrado que la presencia de estenosis de alto grado de la arteria carótida, se asocia a deterioro cognitivo (103). Por otro lado, es bien conocido que el deterioro cognitivo se relaciona con una baja calidad de vida y con una menor supervivencia en las personas de edad avanzada (140), por lo que el interés en conocer el efecto de los tratamientos de revascularización sobre las funciones cognitivas ha ido en aumento durante las últimas décadas. Por todo ello, se ha fomentado el desarrollo de nuevas líneas de investigación incluidas en grupos de trabajo, entre los que destacan los liderados por Heyer, Bossema o Wasser (104,141–147) sin dejar de destacar en este sentido los trabajos de revisión de De Rango, Berman, Lal y Plessers (110,148–150).

1.5.1. Generalidades

En las primeras revisiones realizadas durante la década de los 90 no se describían resultados claros que permitieran a sus autores afirmar que la revascularización carotídea produjera algún efecto sobre la cognición, concluyéndose que se consideraba necesario realizar estudios más dirigidos, que permitieran valorar de manera más precisa los efectos de la EAC y la ACS sobre la cognición de estos pacientes. Los trabajos realizados posteriormente, a

principios de este siglo, continuaron mostrando resultados heterogéneos. Existe una gran variabilidad en las características demográficas y clínicas de los pacientes en cuanto a diferentes variables: edad, sexo, escolaridad, las diferencias en la sintomatología neurológica (presencia o ausencia de accidentes cerebrovasculares), lado afectado, gravedad de la estenosis, entre otros. Esta variabilidad también se halla en cuanto a las características metodológicas: tipo de pruebas aplicadas, momento de las evaluaciones o ausencia de grupo de control. Todo ello ha generado que no se puedan aportar datos sólidos ni claramente concluyentes al respecto.

El análisis de revisión más reciente sobre la influencia de la revascularización carotídea en la cognición, fue el realizado por el equipo de Plesser y cols. (148) en el año 2014 que pretendía ofrecer respuestas a algunas cuestiones planteadas en revisiones previas. Para ello, se analizaron los trabajos publicados entre el 2007 y el 2013 que cumplieran los siguientes requisitos: muestras superiores a 15 pacientes, valoración del estado cognitivo tanto antes como después de la revascularización (en concreto más allá del quinto día), y aplicación de una batería neuropsicológica completa. Se consideraron aptos un total de 37 estudios que analizaban tanto la cognición tras EAC como tras ACS, e incluyeron una comparativa entre ambos procedimientos. Los datos parecían sugerir que no existían diferencias cognitivas evidentes entre ambas técnicas de revascularización, observándose resultados tanto de mejora cognitiva como de

empeoramiento mediante ambas técnicas. Los autores, de nuevo, concluyeron que los resultados divergentes de los diferentes estudios incluidos se debían a una amplia heterogeneidad en la metodología, las muestras, los diferentes tipos de grupo control, las pruebas psicométricas aplicadas, los test estadísticos utilizados o el momento de evaluación, no permitiendo definirse a favor de una técnica en cuanto a su efecto sobre las funciones cognitivas.

En la Tabla 2 se muestra un resumen de los estudios más relevantes y sus resultados.

Tabla 2. Revisión bibliográfica: resultados de los principales estudios de evaluación cognitiva en relación a las técnicas de revascularización carotídea

Primer autor	Año	Pacientes (número/técnica/clínica)	Tiempo de seguimiento	Resultados principales
Mononen ⁽¹⁵¹⁾	1990	46 EAC o vertebral 30 EAC-AIT 16 EAC-AVC	2 semanas 2 meses	2 semanas: mejoría 2 meses: AIT mejoría en test verbales y visuales; lenguaje, atención y memoria; grupo AVC: mejoría en memoria verbal (2 semanas) y memoria visual (2 meses). Pacientes con AIT mayor mejoría en visual/verbal (especialmente memoria) y más temprano. Efecto ipsilateral ACD-ACI: Sí
Sirkka ⁽¹⁵²⁾	1992	44 EAC sintomáticos/asintomáticos 18 EC 29 sanos	8 años	Pre-Post: sin cambios Comparado con sujetos sanos: deterioro en atención y habilidad motora.
Lind ⁽¹⁵³⁾	1993	25 EAC sintomáticos	1 día 14 meses	1 día: mejoría en atención y memoria visual 14 meses: mejoría en memoria, mejor en jóvenes y ACI
Gaunt ⁽¹⁵⁴⁾	1994	100 EAC sintomáticos	5-7 días	4% deterioro en los 4 test (todos) 26% deterioro en 1 test Deterioro asociado con microembolismos
Antonelli Incalzi ⁽¹⁵⁵⁾	1997	28 EAC sintomáticos 30 cirugía ortopédica	7 días 4 meses	1 semana: mejoría puntuación total, memoria verbal, habilidad motora, atención, lenguaje Efecto ipsilateral ACD-ACI: No
Iddon ⁽¹⁵⁶⁾	1997	30 EAC sintomáticos 30 sanos	48-72 horas	No cambios significativos
Heyer ⁽¹⁴¹⁾	1998	112 EAC sintomáticos/asintomáticos	1 mes 5 meses	1 mes: deterioro en memoria 5 meses: mejoría en atención y habilidad motora; deterioro en
Crawley ⁽¹⁵⁷⁾	2000	26 EAC sintomáticos 20 ATP	6 semanas 6 meses	6 semanas: sin diferencias 6 meses: Grooved Pegboard mejor rendimiento en EAC
Sinforiani ⁽¹⁵⁸⁾	2001	64 EAC sintomáticos / asintomáticos 32 sanos	2 semanas 3 meses	2 semanas: sin cambios 3 meses: mejor en memoria y atención
Heyer ⁽¹⁴²⁾	2002	80 EAC sintomáticos / asintomáticos 25 cirugía columna	1 día 30 días	1 día: sin cambios entre EAC; comparados con controles: 28% deterioro 30 días: comparados con controles 23% Efecto ipsilateral ACD-ACI: No
Aharon-Peretz ⁽¹⁵⁹⁾	2003	22 EAC asintomáticos 14 FRV 24 sanos	30 días	EAC deterioro en: memoria verbal y atención EAC mejoría en: habilidades motoras y memoria visual

Brand ⁽¹⁴⁴⁾	2003	36 EAC sintomáticos / asintomáticos 19 ACI 17 ECD	3 meses	Mejoría en memoria Deterioro en habilidades motoras. Efecto ipsilateral ACD-ACI: Sí
Fearn ⁽¹⁶⁰⁾	2003	159 EAC sintomáticos 20 cirugía urología	5 días 2 meses	5 días: mejoría en memoria; deterioro en atención y precisión 2 meses: mejoría en atención, sobre todo en pacientes con reserva cerebral reducida El deterioro fue asociado con >10 microembolismos
Kishikawa ⁽¹⁶¹⁾	2003	23 EAC sintomáticos/asintomáticos 17 sanos	4 semanas	Mejoría: memoria visual, habilidad motora
Pearson ⁽¹⁶²⁾	2003	37 sintomáticos/ asintomáticos	7 días 3 meses	Sin cambios significativos
Borroni ⁽¹⁶³⁾	2004	78 EAC sintomáticos /asintomáticos 48 EAC sin deterioro 30 EAC con deterioro	3 meses	Mejoría general Grupo con deterioro: mayor mejoría en memoria verbal
Lehernen ⁽¹⁶⁴⁾	2004	20 EAC 20 ACS	3 meses 6 meses	Sin cambios significativos
Lloyd ⁽¹⁶⁵⁾	2004	100 EAC sintomáticos/asintomáticos	6 meses	Deterioro: atención y lenguaje (asociado a microembolismos) Mejoría: memoria
Bossema ⁽¹⁶⁶⁾	2005	51 EAC sintomáticos/asintomáticos	3 meses 12 meses	Sin cambios significativos
Bossema ⁽¹⁶⁷⁾	2005	58 EAC sintomáticos/asintomáticos	3 meses	38% de déficits en 3 test
Bossema ⁽¹⁴³⁾	2005	56 EAC sintomáticos/asintomáticos 23 REA 46 sanos	3 meses 12 meses	12 meses: mejoría en memoria atención y habilidades motoras
Moftakhar ⁽¹⁶⁸⁾	2005	20 ACS	6 meses (aprox.)	Mejoría general en 79% pacientes
Ogasawara ⁽¹⁶⁹⁾	2005	92 EAC sintomáticos/asintomáticos	1 mes 3 meses 6 meses	1 mes: mejoría en todos los test excepto habilidad motora. Deterioro en 12% de los pacientes con correlación de hiperfusión Efecto ipsilateral ACD-ACI: No
Aleksic ⁽¹⁷⁰⁾	2006	33 EAC sintomáticos/asintomáticos 25 bypass periférico	3 días 4 meses	3 días: deterioro en la mayoría de test 4 meses: mejoría en la mayoría de test
Bo ⁽¹⁷¹⁾	2006	53 ACD EAC sintomáticos/asintomáticos	3 años (aprox.)	Deterioro: MMSE, habilidad motora en pacientes ECI sintomáticos 46% deterioro a los 3 años. Efecto ipsilateral ACD-ACI: Sí

		50 ACI EAC sintomáticos/asintomáticos		
Fukunaga ⁽¹⁷²⁾	2006	24 sintomáticos/asintomáticos 17 sanos	3 semanas	Mejoría: habilidad motora Mayor mejoría en pacientes con reserva cerebral reducida
Grunwald ⁽¹⁷³⁾	2006	10 ACS	48 horas	Mejoría: atención. Pacientes mayores: mayor mejoría
Heyer ⁽¹⁷⁴⁾	2006	34 EAC sintomáticos/asintomáticos	1 día	Deterioro: atención, lenguaje, habilidad motora
Mocco ⁽¹⁷⁵⁾	2006	186 sintomáticos/ asintomáticos 67 laminectomía lumbar	1 día 30 días	1 día: 18% deterioro 30 días: 9% deterioro Indicadores de deterioro: Edad avanzada y diabetes
Witt ⁽¹⁷⁶⁾	2007	24 EAC 21 ACS sintomáticos	6 días 1 mes	No se encontraron diferencias
Gossetti ⁽¹⁷⁷⁾	2007	50 EAC 50 ACS (población mezclada)	2 meses	La capacidad cognitiva empeoró en 36% tras ACS y en 4% después de EAC
Xu ⁽¹⁷⁸⁾	2007	54 ACS 66 EC sin intervención	1 semana 12 semanas	1 semana: mejoría en memoria verbal; empeoramiento en lenguaje 12 semanas: mejoría en memoria verbal y lenguaje
Jansen ⁽¹⁷⁹⁾	2008	10 EAC 17 sintomáticos ACS 13 control	1 mes 6 meses	EAC vs. ACS: sin diferencias en funciones mnésicas y atención 6 meses: Deterioro de funciones mnésicas y atención en ambos grupos vs control
Takaiwa ⁽¹⁸⁰⁾	2009	11 EAC 15 ACS (población mezclada)	1 semana 3 meses 6 meses 12 meses	1 semana: ACS muestran mejoría en MMSE 3 meses: EAC y ACS mejores puntuaciones RBANS 6 meses: EAC mejoría MMSE 12 meses: EAC y ACS mejores puntuaciones RBANS
Capoccia ⁽¹⁸¹⁾	2010	20 EAC asintomáticos 23 ACS	≤ 24 horas 6 meses	EAC: puntuación MMSE disminuyó de manera no significativa ACS: puntuación media MMSE disminuyó de manera significativa 6 meses: mejoría en MMSE en ACS vs EAC se mantiene estable
Feliziani ⁽¹⁸²⁾	2010	22 EAC asintomáticos 24 ACS	3 meses 12 meses	3 meses: ACS peor resultado en TMT-A vs. EAC 12 meses: ACS peor resultado en TMT-A vs. EAC
Lal ⁽¹⁸³⁾	2011	25 EAC asintomáticos 21 ACS	4-6 meses	EAC: mejora en índice de velocidad procesamiento; deterioro en memoria de trabajo ACS: mejora en índices de memoria de trabajo; deterioro en velocidad procesamiento
Altinbas ⁽¹⁸⁴⁾	2011	58 EAC 61 ACS sintomáticos	6 meses	ACS: empeoramiento en suma de la puntuación cognitiva EAC: empeoramiento no significativo de la puntuación cognitiva
Wasser ⁽¹⁴⁶⁾	2012	27 EAC 19 ACS	1-4 días 3 meses	Pacientes <68 años: sin alteración cognitiva significativa Pacientes ≥ 68 años ACS mostraron deterioro significativo a 1-4 días y mejoró en 3 meses. Tratados con EAC mostraron deterioro significativo que persistió a 6 meses
Zhou ⁽¹⁸⁵⁾	2012	35 EAC	1 mes	Pre-Post: sin cambios

		16 ACS		Microembolias post ACS en 50% y post EAC en 8,6%
Capoccia ⁽¹⁸⁶⁾	2012	32 EAC asintomáticos 28 ACS	6 meses 12 meses	Nuevas lesiones isquémicas en 6 pacientes ACS vs.1 paciente EAC ACS: se asociaron nuevas lesiones en RMN con disminución en MMSE 12 meses: pacientes con nuevas lesiones mostraron peor puntuación MMSE
Heyer ⁽¹⁸⁷⁾	2013	411 EAC	1 día 1 mes	Apoe-E4 factor independiente asociado a la presencia de deterioro cognitivo (1 día y 1 mes)
Altinbas ⁽¹⁸⁸⁾	2013	89 EAC+ACS	6 meses	Tras la revascularización existe un deterioro cognitivo independientemente de la presencia de lesiones de sustancia blanca
Germano ⁽¹⁸⁹⁾	2014	19 EAC 11 ACS	3 meses	Mejoría: memoria episódica, memoria de trabajo y función ejecutiva No se hallaron diferencias entre técnicas
Yan ⁽¹⁰¹⁾	2014	36 EAC 29 control (EC no IQ)	1 mes 3 meses 6 meses 12 meses	No se hallaron diferencias
Scherr ⁽¹⁹⁰⁾	2015	72 ACS	3 meses	Mejoría: memoria verbal a largo plazo Empeoramiento: praxias constructivas Efecto ipsilateral ACD-ACI: Sí
Carta ⁽¹⁰²⁾	2015	35 EAC sintomáticos/asintomáticos con revascularización 11 EC sintomáticos/asintomáticos sin revascularización	6 meses	Mejoría: Coeficiente Intelectual (Total, Manipulativo, Verbal) mayor en sujetos intervenidos Factor asociado a mejoría: menor edad
Wang ⁽¹⁹¹⁾	2015	46 EAC sintomáticos/asintomáticos	6 semanas	Mejoría: MoCA Factor asociado a empeoramiento: presencia de Diabetes mellitus
Wapp ⁽¹⁹²⁾	2015	20 EAC sintomáticos/asintomáticos 10 ACS sintomáticos/asintomáticos 28 MTM sintomáticos/asintomáticos	12 meses	Mejoría en función ejecutiva, memoria visual y velocidad motora Mejoría más importante en pacientes con menor función cognitiva basal
Kougias ⁽¹⁹³⁾	2015	31 EAC asintomáticos 29 ACS asintomáticos	6 semanas 6 meses	6 meses: la revascularización mejora memoria y atención ACS: mejoría mayor en velocidad de procesamiento, función ejecutiva y motora
Schwartz	2015	38 EAC sintomáticos/asintomáticos 28 ACS sintomáticos/asintomáticos	6 meses 12 meses 60 meses	6 meses: mejoría en memoria y función ejecutiva ACS: mejor rendimiento en memoria que EAC

Yoon ⁽¹⁹⁴⁾	2015	23 ACS sintomáticos/asintomáticos con revascularización 10 EC sintomáticos/asintomáticos sin revascularización	3 meses	Mejoría de los pacientes intervenidos en MMSE y SNSB-D Pacientes asintomáticos mejores resultados en función visuoespacial
Plessers ⁽¹⁴⁸⁾	2015	26 EAC 20 ACS 26 control (vasculares)	6 meses 12 meses	6 meses: no se encontraron diferencias 12 meses: no se encontraron diferencias
Yoshida ⁽¹⁹⁵⁾	2015	22 EAC sintomáticos/asintomáticos	3 meses	Cambios en el metabolismo de la glucosa se asociaron a cambios cognitivos
Soman ⁽¹⁹⁶⁾	2016	17 EAC sintomáticos/asintomáticos 17 ACS sintomáticos/asintomáticos	1 mes	Empeoramiento en memoria relacionado con menor conectividad cerebral
Lin ⁽¹⁹⁷⁾	2016	25 ACS 15 MTM	3 meses	No se hallaron diferencias
Kojima ⁽¹⁹⁸⁾	2016	116 EAC 45 MTM	1 mes	Mejoría cognitiva mayor en EAC (9%)
Hitchner ⁽¹⁹⁹⁾	2016	37 EAC sintomáticos/asintomáticos 54 ACS sintomáticos/asintomáticos	1 mes	Empeoramiento en memoria verbal en 44% pacientes La presencia ApoE 4 se asoció a peor rendimiento en memoria
Hitchner ⁽²⁰⁰⁾	2016	40 EAC sintomáticos/asintomáticos 40 ACS sintomáticos/asintomáticos	1 mes 6 meses	La microembolización se relacionó el deterioro cognitivo a corto plazo 6 meses: empeoramiento cognitivo relacionado con edad y EPOC
Watanabe ⁽²⁰¹⁾	2017	39 EAC sintomáticos/asintomáticos 11 ACS sintomáticos/asintomáticos 23 MTM sintomáticos/asintomáticos	12 meses	Mejoría en EAC y ACS en MoCA Sin cambios en MTM

ACD, arteria carótida derecha; ACI, arteria carótida izquierda; ACS, Angioplastia con Stent carotídeo; AIT, Accidente Isquémico Transitorio; ATP, angioplastia transluminal percutánea AVC, accidente cerebrovascular; EAC, endarterectomía carotídea; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FRV, Factores riesgo vascular; MTM, mejor tratamiento médico; MMSE, Mini-Mental Status Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; Pre, Evaluación Basal; Post, Evaluación Seguimiento; RMN, Resonancia Magnética Nuclear, SNSB-D, Seoul Neuropsychological Screening Battery-Dementia Version; REA, Endarterectomía femoral remota

1.5.2. Factores relacionados con la cognición tras la revascularización carotídea

De los resultados descritos en los principales estudios de revisión y de otros trabajos antes mencionados, se deduce que existe un amplio número de variables relacionadas con el pronóstico cognitivo tras la revascularización carotídea. A continuación, se describen los más relevantes.

1.5.2.1. Factores sociodemográficos

1.5.2.1.1. Edad

En estudios realizados en pacientes que padecían patología carotídea, la edad se mostró como variable predictora de disfunción cognitiva tras la revascularización (102,175,202), aunque existen diferencias entre las técnicas utilizadas para la revascularización. En el caso de la EAC (102,175,202) la relación entre la presencia de deterioro cognitivo y una mayor edad parece ser más acentuada que en el caso de la ACS, en el que además no hay una relación tan evidente (203–206). Wasser (146) demostró que los pacientes de más edad (en concreto aquellos de más de 68 años) eran particularmente vulnerables al deterioro cognitivo después de la revascularización. Esta alteración de la función cognitiva se comportaba en esta población de manera diferente según la técnica de revascularización aplicada, puesto que se observaba como persistente, en los pacientes tras la intervención quirúrgica (EAC), y como transitoria después de la ACS. Los autores apuntaban que, si futuros estudios continuaban

confirmando este hallazgo, la edad debería ser una variable a considerar en el momento de valorar los riesgos y beneficios de cada técnica de revascularización, especialmente al indicarla en los pacientes con EC asintomática.

1.5.2.1.2. Género

Estudios prospectivos poblacionales, como Framingham entre otros (207–210), han señalado que las mujeres, tras haber sufrido una AIT, tienen una menor probabilidad de sufrir un AVC, y además cuando lo desarrollan, presentan un mejor pronóstico con una menor tasa de mortalidad que los varones.

Cuando se han analizado los resultados tras la EAC, los datos de algunos trabajos clásicos han mostrado que la respuesta a la intervención parece ser también diferente entre varones y mujeres. Largas series de pacientes han sugerido que los resultados de la revascularización en mujeres eran peores que en los varones (111,112,123,211,212). Sin embargo, otros autores como Rothwell (212) critican que el riesgo, observado en trabajos previos, en mujeres podría deberse a un sesgo de publicación (los datos se publicaban solo si tenían una tendencia positiva) y seguramente podrían haberse visto distorsionados por otros factores de confusión como la edad, la presencia de síntomas neurológicos o de enfermedades concomitantes.

En el trabajo realizado por Ballota y cols. (213), que tenía como objetivo principal examinar y comparar el resultado de la EAC entre mujeres y varones, se describían resultados similares a los informados por Schneider (214), concluyendo, ambos, que existía una tendencia mayor, aunque no significativa, de riesgo perioperatorio de AVC en mujeres, concluyendo que no se hallaron diferencias significativas entre sexos en las diferentes variables de resultado perioperatorio evaluadas.

1.5.2.1.3. Técnica quirúrgica

La indicación de cirugía en un paciente con EC se basa, sobre todo, en la correlación entre los hallazgos clínicos y las características de las lesiones carotídeas. Por otro lado, tal y como se ha comentado previamente, la selección de la técnica quirúrgica a aplicar debe fundamentarse, de nuevo, en las características del paciente, sobre todo en las relacionadas con el riesgo quirúrgico, considerándose, no obstante, ambos procedimientos como de eficacia aprobada en cuanto a la aparición de nuevos eventos cerebrovasculares, con índices de seguridad correctos y similares (136). En las últimas décadas diversos estudios han sido diseñados para valorar si existían diferencias entre ambas técnicas en cuanto al efecto sobre la cognición del paciente. En este sentido, Altinbas y cols. (184) hallaron, aunque con una pequeña diferencia, una peor puntuación total cognitiva para los pacientes revascularizados mediante ACS comparándola con los de EAC. Por su parte, Lal

(183) no observó diferencias en la puntuación global cognitiva, aunque sí detectó una menor puntuación en memoria episódica en los pacientes tratados mediante EAC, respecto a los tratados mediante ACS, y una menor velocidad psicomotora de los tratados mediante ACS respecto a los tratados mediante EAC.

En el análisis de revisión realizado por Plessers y cols.(148), cinco de los siete estudios que comparaban los resultados cognitivos de las dos técnicas de revascularización no mostraron diferencias a nivel cognitivo (176,180,184,185). De estos estudios, dos incluían pacientes sintomáticos, dos pacientes asintomáticos y tres ambos tipos de pacientes. En esta misma revisión, se describe que el trabajo de Wasser y cols. (147) tampoco halló diferencias significativas en las puntuaciones globales, aunque en el aprendizaje de memoria, se detectó una leve mejoría en los pacientes revascularizados mediante ACS, en comparación con EAC. Asimismo, observaron que los pacientes, ya fueran tratados con EAC o ACS, mostraban un mayor deterioro cognitivo que los controles, tanto en memoria a corto plazo, como en funciones visuoespaciales.

Por otra parte, cabe tener en cuenta que los pacientes con EC que son sometidos a revascularización pueden sufrir daños como consecuencia de la presencia de hipoperfusión durante el clampaje de la arteria, por emisión de pequeños émbolos a vasos distales durante la intervención o por un incremento

súbito en el FSC (195). Durante este último fenómeno, denominado Hiperperfusión Cerebral Postintervención (HCP), se produce un aumento excesivo del flujo sanguíneo por encima de las demandas metabólicas del tejido cerebral del hemisferio ipsilateral a la intervención. Algunos autores consideran que puede ser el causante de la aparición de disfunción cognitiva hasta en un 10-30% de los casos (157,169,215), sugiriendo además que el HCP puede dañar el córtex ipsilateral, aunque no se llegue a producir un evento hemorrágico intracerebral. Por otro lado, parece ser que el daño cerebral originado por la isquemia hemisférica producida durante la fase de clampaje arterial carotídeo puede también asociarse a cierto deterioro cognitivo tras la intervención (142).

1.5.2.1.4. Lateralidad

Diversos estudios han tenido como objetivo el análisis de los efectos específicos de la lateralidad (carótida izquierda/derecha) sobre las funciones cognitivas después de la revascularización, partiendo de la premisa de que la restauración del suministro de sangre al cerebro es más beneficioso para las funciones mediadas por el hemisferio ipsilateral al lado intervenido, que para las del hemisferio contralateral. En estos trabajos, se partía de la hipótesis que sugería una mejoría predominante de las funciones verbales en los pacientes operados de estenosis de la arteria carótida izquierda (ACI) y de las funciones no verbales o visuoespaciales, en los intervenidos de estenosis de la arteria carótida derecha (ACD). Los resultados de los estudios muestran una gran

variabilidad. Mientras que unos estudios han descrito efectos cognitivos ipsilaterales (151,190,216), otros han observado efectos contralaterales (21,217). En otros trabajos, se muestran efectos mixtos (ipsilaterales y contralaterales) (21,153,217,218), y algunos no hallan efectos específicos en relación a la lateralidad (145,155,219–225). Tal y como ocurre con las anteriores variables evaluadas, las diferencias metodológicas entre los estudios analizados hacen difícil poder extraer una conclusión firme global sobre si existe un efecto ipsilateral específico real tras la revascularización. Así mismo, diversos autores sugieren que los efectos hallados son variables en función de múltiples factores, destacando entre ellos las diferencias anatómicas, de la organización de la circulación cerebral contralateral, la presión sanguínea o de la organización de las conexiones anastomóticas. Además, gran parte de los estudios están centrados en analizar el efecto de la mejora del flujo sanguíneo postintervención, realizando, de manera secundaria, el análisis de las variables preintervención. Globalmente, todavía queda por definir si realmente existen diferencias cognitivas postintervención en función del lado intervenido, o si ya estaban presentes antes de la intervención, dependiendo de la carótida (derecha o izquierda) afectada.

1.5.2.1.5. Sintomatología neurológica

El papel del antecedente de haber padecido eventos cerebrovasculares previos a la intervención, sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes

revascularizados, ha sido valorado en diversos trabajos. En la revisión realizada por Plessers y cols. (148) se evalúan varios estudios con resultados considerados como consistentes que sugieren que la presencia de clínica neurológica previa, no parece influir en el rendimiento cognitivo postintervención (104,160,171,174,221,222,225–229). Sin embargo, otros autores también incluidos en esta revisión, describen una tendencia de una mayor mejoría en aquellos pacientes con sintomatología neurológica previa, tanto en memoria verbal, como en atención y velocidad cognitiva. Estos resultados se detectan tanto en relación a la técnica de EAC (223) como de ACS (178,203,204). Del mismo modo, la literatura recoge otros estudios que apuntan un peor rendimiento de los pacientes con clínica neurológica previa (142,144,162,230). Se considera que esta discrepancia entre los resultados viene dada, fundamentalmente, por las diferentes características de las muestras de pacientes con antecedentes de AVC: territorio afectado, presencia de secuelas neurológicas, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la valoración cognitiva, entre otros. Por lo tanto, resulta difícil la comparación o análisis global de los datos de los diferentes estudios.

Por otro lado, habría que señalar que otros trabajos trabajan sobre la hipótesis que el tiempo desde tiene lugar el accidente cerebrovascular hasta la intervención parece influir en los resultados y que, a su vez, los resultados difieren en función del momento en el que se realiza la valoración de

seguimiento. Este último intervalo temporal ha sido muy variable entre los diversos estudios, con periodos que oscilan desde un día hasta doce meses después de la cirugía (231). Algunos trabajos apoyan la hipótesis de que a mayor tiempo entre el tratamiento quirúrgico y la evaluación en el seguimiento, mayor es la mejoría cognitiva detectada (141,163). De este modo, el estudio de Gigante y cols. (232), en el que se evalúa a los pacientes mediante una amplia batería neuropsicológica, de la que extrae una puntuación cognitiva global, después de un mes de la intervención, se halla un empeoramiento en esta puntuación cognitiva global en el 6% de los pacientes. En estudios previos, sin embargo, se reporta disfunción cognitiva hasta en un 28% de los casos, habiéndose realizado la valoración en el primer día tras la intervención (141,142,175).

Tras valorar los resultados de diferentes estudios desarrollados en los últimos años, se ha concluido que la ventana de tiempo entre el tratamiento y el seguimiento podría ser un factor crucial para la evaluación de los cambios cognitivos después del tratamiento revascularizador de la EC. En relación a ello, se ha conensuado que deben transcurrir al menos 6 meses para repetir la evaluación neurocognitiva postintervención, ya que antes de este período de tiempo, se podrían producir resultados erróneos y poco fiables, debido fundamentalmente a un efecto de aprendizaje (228,233).

1.5.2.2. Cognición en la EC: Nuevas líneas de investigación

Aunque en los últimos años ha avanzado el conocimiento sobre los procesos etiopatológicos principales de los déficits cognitivos en los pacientes con EC, aún no se han definido claramente cuáles son los factores que podrían predecir qué pacientes desarrollarán mayores dificultades cognitivas postintervención (231). Por ello, algunos autores siguen diseñando nuevos trabajos que puedan proporcionar conclusiones más firmes.

Entre estas nuevas líneas de investigación, destacan aquellas que estudian cómo se deterioran las conexiones neuronales tras un estado de hipoperfusión prolongado. La organización anatómica y fisiológica del cerebro en unidades, conocidas como conectomas (234,235), se ha utilizado ampliamente para diferenciar las alteraciones cerebrales de los pacientes que padecen esquizofrenia, daño neurológico tras un traumatismo craneoencefálico o enfermedad de Alzheimer (236–239), con las de los pacientes sanos. Parece ser que las funciones cognitivas complejas están definidas por la correcta integración de redes organizadas en forma de módulos (240) y que las lesiones axonales corticales y subcorticales generan una descomposición de esta organización modular (241). La evidencia científica apoya la hipótesis de que el cerebro dispone de cierta capacidad para reclutar regiones neuronales adicionales con el objetivo de compensar áreas disfuncionales. Esto implica que los pacientes con mayor modularidad cerebral, es decir, con un mayor número

de conexiones directas, podrían ser menos vulnerables al deterioro cognitivo tras una agresión, ya que el disponer de un mayor número de módulos, facilitaría el reclutamiento de áreas adicionales compensatorias. Sin embargo, se desconoce aún si el deterioro de los patrones modulares que se desarrolla en relación a una lesión cerebral podría predecir la respuesta clínica de los pacientes tras un tratamiento concreto.

Considerando que las intervenciones quirúrgicas vasculares en los pacientes con EC suelen ser electivas, algunos autores plantean que el análisis de los datos de estos pacientes podría ser útiles como modelo firme, para valorar si las características de los conectores preintervención son adecuados para predecir la aparición de alteraciones cognitivas tras la revascularización. En el trabajo de Soman y cols. (196), se describe como los pacientes con dificultades cognitivas persistentes tras la revascularización carotídea eran los que tenían, previamente, una estructura cerebral de conectividad en subunidades de mayor tamaño. Estos resultados coinciden con los resultados de estudios realizados con anterioridad por Calutti y Kokotilo, que describieron que aquellos pacientes que siguen patrones de organización cerebral en unidades modulares de mayor tamaño podrían ser más vulnerables al deterioro funcional tras la lesión y que, a su vez, una mayor conectividad podría minimizar el daño (242,243).

Otra línea de investigación, centrada en averiguar qué información preintervención es útil para predecir qué perfil de pacientes podría mostrar una mejoría cognitiva tras la intervención, es la realizada por el grupo de trabajo de Yamashita (222). Este grupo estudió un grupo de pacientes con EC grave sobre los que se practicaba una técnica de revascularización programada y analizó la relación de la cognición con el flujo sanguíneo cerebral preintervención valorado mediante un método de cuantificación a través de mediciones de la magnitud del volumen de distribución de los receptores benzodiazepínicos SPECT de I-lomazenil (IMZ). Los resultados hallados demostraron que la información de la hemodinámica aportada por la técnica SPECT previa a la intervención era capaz de predecir la mejora cognitiva observada tras la intervención con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 84.9%, un valor predictivo del 42.4% y un valor predictivo negativo del 100%. De este modo, un bajo FSC en el hemisferio ipsilateral se asoció con una mejora cognitiva tras la revascularización. Por ello, los autores sugieren que el deterioro cognitivo preintervención está relacionado con la disregulación de los receptores corticales benzodiazepínicos, como respuesta a la reducción de la perfusión cerebral causada por la EC (222) y que una vez restaurado el flujo sanguíneo dicho deterioro puede ser revertido.

1.5.3. Necesidad de nuevos estudios

Aunque la literatura recoge una amplia variedad de estudios sobre cognición y EC, debido a la heterogeneidad metodológica que se ha empleado, nos hallamos en un punto de gran discrepancia entre los resultados obtenidos. Es necesario, por tanto, plantear futuros estudios con diseños que reduzcan los sesgos metodológicos y sean estrictos en la selección y análisis de los pacientes según sus características: grado de estenosis, lado estenosado, existencia o no de sintomatología neurológica y presencia de factores de riesgo vascular, entre otras variables.

De manera paralela, el grupo control debería ser cuidadosamente escogido y emparejado para minimizar los posibles sesgos de selección. Por otro lado, la aplicación de baterías neuropsicológicas estandarizadas que incluyan un amplio abanico de dominios cognitivos identificados como vulnerables a la obstrucción carotídea favorecería el control de los sesgos de instrumentación. Siguiendo todas estas directrices, posiblemente se podría llegar a ofrecer respuestas sobre la naturaleza y la magnitud de la posible asociación entre obstrucción carotídea y la función cognitiva.

Por otra parte, el perfil de pacientes más idóneo para la revascularización carotídea, es decir aquellos que más se beneficiarían del resultado a nivel cognitivo tras la intervención, asumiendo los mínimos riesgos, aún no está bien

definido. Los trabajos publicados hasta la actualidad se han centrado en valorar, casi únicamente y de manera global, los resultados cognitivos tras la intervención, es decir, su mejoría, estabilidad o empeoramiento. Sin embargo, obvian la importancia de buscar aquellas variables clínicas y demográficas que identifiquen a los pacientes que mejor responderán a la revascularización, también denominados por algunos autores como “respondedores”. La identificación de este perfil de pacientes permitiría incluirlo como una herramienta más en los algoritmos de decisión clínico-terapéutico aplicados para la indicación de las técnicas de revascularización carotídea (118,244,245).

Aunque la mayoría de las publicaciones sobre la cognición en relación a la revascularización carotídea han abierto líneas de trabajo cuyo objetivo es conocer cómo se estructura o su relación con el grado de perfusión, se intuye que estamos visualizando la punta de un gran iceberg de incógnitas. Quedan aún por identificar otros muchos factores relacionados con su curso evolutivo, que quizás permitiría discriminar qué pacientes se benefician más de la revascularización y cómo podríamos identificarlos. Hasta ahora, estas líneas de investigación antes mencionadas han utilizado metodología de difícil aplicación en la práctica clínica por su elevada complejidad y coste. La identificación de características o signos clínicos que puedan predecir su evolución cognitiva tras la revascularización sería una herramienta asistencial fácil, útil y de bajo coste que ayudaría a los profesionales sanitarios a definir su pronóstico cognitivo y a

adecuar, de manera más precisa, el manejo clínico y la toma de decisiones sobre la indicación quirúrgica.

1.1. Justificación de la Tesis

La EC es una patología prevalente, sobre todo en población de edad avanzada, que condiciona en algunos pacientes el desarrollo de accidentes cerebrovasculares. Es una dolencia que puede generar importantes secuelas sensitivo-motoras o del lenguaje, en función de la zona del cerebro que se ve afectada.

En los últimos años, se han desarrollado estudios que describen que la EC, además, puede producir deterioro cognitivo en los pacientes que la padecen. Éste acostumbra a ser de curso progresivo, pudiendo condicionar déficits importantes en su funcionalidad. Por otro lado, parece ser que algunos pacientes con EC pueden padecer únicamente patología microvascular que a menudo no traduce una clínica neurológica importante y que, por tanto, podrían pasar desapercibidos.

La EC es abordada quirúrgicamente, fundamentalmente, mediante dos técnicas cuyos resultados son, a día de hoy, considerados como similares: el abordaje abierto de la arteria conocido como EAC, que se basa en la extracción de la placa de ateroma, y la técnica de acceso endovascular mediante angioplastia que consiste en el hinchado de un balón a presión que resuelve la estenosis y que finaliza con la colocación de una cánula expansora-endovascular conocida como “*stent*”.

Las funciones cognitivas, considerando que son un factor importante que condicionará el bienestar y la calidad de vida del paciente, deben tenerse en cuenta en la evaluación de los resultados de las técnicas de revascularización carotídea. Para ello, debemos conocer el estado cognitivo del que parte el paciente y el efecto de la revascularización sobre éste.

Tras una extensa revisión bibliográfica todavía resulta difícil saber cómo identificar aquellos pacientes que más se beneficiarán cognitivamente de la revascularización carotídea. Probablemente, conocer las variables clínicas y neuropsicológicas asociadas a una mayor respuesta cognitiva podría ser clave para definir el perfil del paciente mejor respondedor. Además, ésta podría ser una herramienta de utilidad en los algoritmos de decisión terapéutica de la EC.

Con el fin de contribuir al conocimiento de la relación entre la EC y la cognición, y las implicaciones del tratamiento revascularizador en la mejoría de los pacientes a nivel cognitivo, se llevaron a cabo dos estudios que se describen a continuación en esta tesis. Estos dos estudios se presentaron como partes integrantes y complementarias del proyecto subvencionado por la Fundación Madrileña bajo el título: "Endarterectomía de la Estenosis de carótida y cambios neuropsicológicos" (ref. 2724). El primero de ellos ha sido publicado (*The Effect of Carotid Occlusion in Cognition before Endarterectomy*. Laura Casas-Hernanz, Maite Garolera, Dolors Badenes-Guia, Juan Carlos Cejudo-Bolivar, Josep Royo,

Miquel Aguilar. Arch Clin Neuropsychol (2012) 27 (8): 879-890. DOI: <https://doi.org/10.1093/arclin/acs075>) y el segundo (Neuropsychological outcome one year after carotid revascularization: A before-and-after study) está pendiente de ser aceptado para próxima publicación.

2. Estudio 1

The Effect of Carotid Occlusion in Cognition before Endarterectomy

2.1. Objetivos

Principal:

Describir el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con estenosis grave de la arteria carótida, sin sintomatología cerebrovascular grave (AVC) ni demencia, que tienen indicación de tratamiento de revascularización carotídea, y compararlos con la población general.

Secundario:

Identificar en los pacientes con EC, previo al tratamiento de revascularización, diferencias en el rendimiento neuropsicológico en función de la gravedad de la EC (leve, modera y grave), los antecedentes de síntomas neurológicos no graves (AIT), el lado del que van a ser revascularizados (ACD o ACI) y la presencia de factores de riesgo vascular (diabetes, hipertensión y dislipemia).

2.2. Hipótesis

Las hipótesis formuladas en este proyecto fueron las siguientes:

Hipótesis 1:

- Los pacientes con EC, sin sintomatología cerebrovascular grave previa ni demencia, que tienen indicación para tratamiento de revascularización carotídea, mostrarán alteraciones cognitivas comparados con el grupo de controles. Estas disfunciones no serán generalizadas y se verán afectados determinados dominios como la atención y la memoria episódica.

Hipótesis 2:

- Los pacientes con EC que aún no han sido revascularizados y que presenten un mayor grado de EC, sobre todo izquierda, y antecedentes de patología cerebrovascular (AIT), tendrán un peor rendimiento cognitivo.

2.3. Material y métodos

2.3.1. Marco clínico

El Hospital Universitari Mútua Terrassa es un centro hospitalario con actividad asistencial y docente universitaria que practica actividad médica y neuropsicológica a pacientes tanto de la red pública como privada. Su área de referencia abarca una población de unos 250.000 habitantes y dispone de unas 500 camas de hospitalización. El equipo de Neurología está compuesto por nueve neurólogos y tres neuropsicólogos que trabajan en colaboración ofreciendo una actividad de alta calidad, tanto a nivel asistencial como de investigación, llevando a cabo esta última a través de la “Fundació per la Docència i Recerca Mútua Terrassa”. Del mismo modo, se mantiene una relación de cooperación con los Servicios de Cirugía Vascular y Endovascular, Radiodiagnóstico y Neurocirugía, entre otros, tanto a nivel asistencial, en la evaluación clínica de los pacientes, como de investigación y de participación en sesiones clínicas multidisciplinares que se realizan periódicamente de manera conjunta.

2.3.2. Diseño y participantes

Se realizó un estudio de casos y controles en el que se comparó el estado cognitivo de pacientes diagnosticados de EC y candidatos a tratamiento quirúrgico (casos), antes de aplicarles un procedimiento de revascularización,

con el de sujetos extraídos de la población general (controles) que siguiendo el diseño de los de selección, se intentó aproximar a población sana. Se planteó comprobar la veracidad de la hipótesis nula que formula que los pacientes con una EC carotídea grave, con indicación de revascularización, presentan un peor estado cognitivo que la población general, o, por el contrario, para confirmar la hipótesis alternativa de que no habría diferencias en la cognición entre ambos grupos (casos y controles).

Fue un estudio no randomizado, observacional, unicéntrico y prospectivo. La recogida de datos se realizó desde septiembre de 2004 hasta diciembre de 2008. De manera consecutiva, se incluyeron todos los pacientes con EC que desde el Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular se valoraban como candidatos a alguna técnica de revascularización carotídea y que cumplieran los criterios de selección establecidos en el protocolo del estudio. La selección de los sujetos para ser incluidos en el grupo control, se efectuó solicitando la participación voluntaria entre los acompañantes de los pacientes con EC.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (actualización en Seúl, 2008). El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación (CEIC) del Hospital Universitari Mútua Terrassa con el número de estudio EO/0806. Todos los participantes, casos y controles, fueron adecuadamente informados acerca del

propósito y las características del estudio y dieron su consentimiento informado por escrito. Dicho consentimiento incluía la autorización para el uso de la información recogida en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) bajo la condición de datos agrupados, sin dejar posibilidad de identificación personal y la consulta de la historia clínica del paciente. La confidencialidad de los datos quedó asegurada y se respetaron en todo momento los principios éticos básicos de la investigación, según lo establecido en la legislación vigente (Ley Orgánica 15/1999 de 13 diciembre, de protección de datos, Ley 41/2002 de autonomía del paciente y Ley 14/1986, general de Sanidad: Declaración de Helsinki y declaración de Unesco). No se realizaron cesiones de datos a terceras personas ni se emplearon los datos obtenidos para fines diferentes que los descritos como objetivos del estudio.

2.3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión para el grupo de casos fueron:

- Presentar EC en una o ambas carótidas (unilateral o bilateral).
El diagnóstico se tenía que haber realizado mediante pruebas de imagen, ya fuera mediante ecografía Doppler de las arterias carótidas o mediante angiografía por ARM de los TSA. El grado de estenosis tenía que determinarse según los criterios del ECST mediante una angiografía realizada previamente a la intervención.

- Disponer de una prueba de neuroimagen cerebral (Tomografía Computerizada-TC- ó RMN) previa realizada posterior al accidente cerebrovascular en los pacientes sintomáticos y reciente, en concreto en el último año en los asintomáticos.
- Edad superior a los 18 años.
- Nivel de lectura y escritura adecuado evaluado mediante un corto interrogatorio dirigido a determinar un nivel de escritura correcto, independientemente de los errores ortográficos debidos a una baja escolaridad.
- Ausencia de deterioro cognitivo que impidiera poder cumplimentar adecuadamente la batería de test neuropsicológicos. Se utilizó el MMSE con una puntuación de corte de ≥ 24 .

Los criterios de inclusión para el grupo control fueron:

- Ausencia de antecedentes de enfermedad cerebrovascular, otras patologías neurológicas, así como factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes mellitus.
- Edad superior a los 18 años.
- Nivel de lectura y escritura adecuado evaluado mediante un corto interrogatorio dirigido a determinar un nivel de escritura

correcto, independientemente de los errores ortográficos debidos a una baja escolaridad.

- Ausencia de deterioro cognitivo que impidiera poder cumplimentar adecuadamente la batería de test neuropsicológicos. Se utilizó el MMSE con una puntuación de corte de 24.

Los criterios de exclusión del grupo de casos fueron:

- Déficits sensoriales graves, tanto de visión como de audición.
- Historia previa y/o presencia en la actualidad de patología psiquiátrica inestable o clínicamente importante según los criterios de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (11), como esquizofrenia u otro trastorno psicótico, trastorno bipolar o depresión mayor. Para ello se interrogó a los sujetos de manera dirigida y se consultó su historia clínica.
- Historia de haber sufrido un AVC sintomático mediante la revisión de la historia clínica y los resultados de la prueba de neuroimagen (TC y/o RMN).

Los criterios de exclusión del grupo control fueron:

- Déficits sensoriales graves, tanto de visión como de audición.

- Historia previa y/o presencia en la actualidad de patología psiquiátrica inestable o clínicamente importante según los criterios de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (11) como esquizofrenia u otro trastorno psicótico, trastorno bipolar o depresión mayor. Para ello se interrogó a los sujetos de manera dirigida y se consultó su historia clínica.
- Historia previa y/o presencia en la actualidad de patología neurológica.

2.3.4. Clasificación y procesamiento de los casos

Los pacientes (casos) fueron reclutados a medida que acudían a la visita a consultas externas de Cirugía Vascul ar y Endovascular y cumplían criterios de inclusión, desde donde se solicitaba el consentimiento informado. A continuación se les remitía para la evaluación neuropsicológica a consultas externas del Servicio de Neurología del mismo centro. Los sujetos sanos (controles) fueron reclutados en las consultas externas de la Unidad de Memoria del Hospital Universitari Mútua Terrassa entre los familiares y acompañantes de los pacientes que acudían a visitarse. De manera consecutiva al orden de visita, se proponía a todos los que cumplían los criterios de selección participar en el estudio.

Los pacientes (casos) fueron emparejados según edad, sexo, escolaridad (nivel de estudios) y dominancia manual (diestros/zurdos) con el mismo número de sujetos sanos (controles) en proporción 1:1.

El nivel de estudios fue definido por el número de años que habían recibido escolaridad formal a partir de los 6 años.

Los pacientes fueron clasificados según la presencia o ausencia de sintomatología neurológica grave de acuerdo con la información recogida en la historia clínica y la valoración clínica reciente realizada por el cirujano vascular. Los pacientes fueron clasificados de dos maneras:

- Sintomáticos: si habían sufrido un AIT, definido como un episodio breve de disfunción neurológica, causado por una isquemia cerebral focal o retiniana, con síntomas clínicos que hubieran durado menos de una hora y en ausencia de signos radiológicos de infarto agudo (12), o bien si habían presentado sintomatología neurológica no-hemisférica (mareos, vértigo u otros síntomas típicos de la isquemia vertebrobasilar).
- Asintomáticos: aquellos que no habían presentado sintomatología neurológica alguna.

La gravedad de la estenosis de las arterias carótidas de manera individual quedó definida siguiendo los criterios del ECST en:

- Leve (0-50%).
- Moderada (50-70%).
- Grave (>70%).

El grupo de pacientes considerados como casos que padecía EC bilateral fue subdividido en los siguientes tres subgrupos, para poder analizar si existían diferencias cognitivas en base a la gravedad bilateral de las estenosis:

- Leve: cuando la mayor estenosis de las dos carótidas fue considerada como moderada (50-70%).

- Moderada: cuando una de las dos carótidas presentaba una estenosis grave (>70%).
- Grave: cuando ambas carótidas presentaban estenosis grave (>70%) de acuerdo a los criterios utilizados por el ECST.

Para determinar las diferencias cognitivas del grupo de pacientes según el lado del que iban a ser intervenidos, el grupo fue dividido según la arteria obstruida:

- Arteria carótida derecha (ACD).
- Arteria carótida izquierda (ACI).

Para la identificación de los factores de riesgo cardiovascular se siguieron las siguientes definiciones:

- Hipertensión Arterial (HTA): referencia en los antecedentes patológicos de la historia clínica hospitalaria o de asistencia primaria de hipertensión arterial o mención por parte del paciente de presiones arteriales sostenidas sistólicas por encima de 140 mmHg o diastólicas mayores de 90 mmHg o estar en tratamiento con algún fármaco antihipertensivo.
- Diabetes Mellitus (DM): referencia en los antecedentes patológicos de la historia clínica hospitalaria o de asistencia primaria, de diabetes mellitus tipo I o II, o mención por parte del paciente de cifras glicémicas

esporádicas superiores a 200 mg/dL o 140 mg/dL en ayunas o seguir alguna pauta de tratamiento con algún tipo de insulina o antidiabético oral.

- Dislipemia (DL): referencia en los antecedentes patológicos de la historia clínica hospitalaria o de asistencia primaria de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o dislipemia, o mención por parte del paciente de resultados analíticos compatibles con trastorno dislipémico, o seguir alguna pauta de tratamiento farmacológico anti-lipemiente.

2.3.5. Métodos de valoración neuropsicológica

Los pacientes fueron evaluados una semana antes de la intervención quirúrgica a través del servicio de consulta externa del Servicio de Neurología del Hospital Universitari Mútua Terrassa. La batería de pruebas neuropsicológicas fue aplicada por dos neuropsicólogos, formados y entrenados para llevar a cabo esta valoración con un elevado nivel de calidad. Se buscó el consenso entre los dos neuropsicólogos cuando, en algún caso, surgió de manera puntual alguna duda en los modos de respuesta o evaluación.

Se escogió para la evaluación cognitiva la batería general neuropsicológica *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS) diseñada en 1993 por Christopher Randolph (13). La RBANS evalúa, mediante 12 subtest, cinco funciones cognitivas definidas en cinco índices, que a continuación se detallan:

- Índice de Memoria Inmediata: es una medida de la habilidad para recordar información verbal simple y compleja, inmediatamente después de su presentación. Las puntuaciones bajas indican dificultades en el aprendizaje verbal. Este índice está formado por los siguientes subtest:
 - o Lista de palabras: se presenta al individuo de forma oral una lista de 10 palabras sin relación semántica entre ellas. Se solicita que recuerde tantas palabras como sea posible y que las repita sin importar el orden de evocación. Este proceso se repite cuatro veces (ensayos). La puntuación comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 40 puntos; adjudicando un punto por palabra recordada de forma correcta en cada ensayo.
 - o Memoria de la historia: se presenta al individuo de forma oral una historia corta con 12 elementos a recordar y se le solicita, posteriormente, que reproduzca la historia lo más exactamente posible. Se presenta la misma historia una segunda vez y se le solicita que vuelva a reproducirla. La puntuación comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 24 puntos, adjudicando un punto por cada fragmento evocado de forma literal o semejante.

- Índice de Capacidad Visuoespacial-Constructiva: es una medida de la percepción visuoespacial básica, así como de la capacidad de copiar una

figura bidimensional. Las puntuaciones bajas indican dificultades en el procesamiento y el uso de información visuoespacial. Este índice está formado por los siguientes subtest:

- Copia de la figura: se presenta al individuo una figura geométrica compleja formada por 10 elementos y se le solicita que realice una copia lo más exacta posible, mirando al dibujo. La puntuación comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 20 puntos; adjudicando un punto por cada elemento correctamente reproducido y otro punto por la correcta ubicación de los elementos.
 - Orientación de líneas: se presenta al individuo una lámina con un abanico de líneas distribuidas de manera semicircular. Las líneas están enumeradas del 1 al 13. Debajo de este abanico se muestran dos líneas que coinciden con dos líneas del abanico, y que el sujeto tendrá que identificar. Consta de 20 ítems. La puntuación comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 20 puntos, adjudicando un punto por cada línea identificada correctamente.
- Índice de Lenguaje: es una medida del funcionamiento expresivo del lenguaje mediante la valoración de la habilidad del individuo para denominar y evocar material verbal aprendido previamente. Las

puntuaciones bajas indican dificultades en el uso fluido del lenguaje, incluyendo lenguaje expresivo y receptivo. Este índice está formado por los siguientes subtest:

- Denominación de dibujos: se presenta al individuo una serie de 10 dibujos que deberá denominar. Se le ofrece una pista semántica en caso que se considere que el dibujo haya sido mal percibido. La puntuación comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 10 puntos, adjudicando un punto por dibujo denominado correctamente.
 - Fluencia semántica: durante un minuto, el individuo deberá decir tantos animales como pueda. Se suma un punto por cada respuesta correcta.
- Índice de Atención: es una medida de la capacidad para recordar y procesar información auditiva y visual, así como una medida de la velocidad de procesamiento. Las puntuaciones bajas indican dificultades con los procesos de atención básica y velocidad de procesamiento de la información. Este índice está formado por los siguientes subtest:
- Repetición de dígitos: de forma oral se presentan al individuo una serie de números que deberá repetir en el mismo orden. La

complejidad se incrementa tras cada intento repetido correctamente. El individuo dispone de dos intentos por serie y la prueba es interrumpida cuando se producen dos errores en una misma serie. La puntuación se calcula sumando dos puntos si la repetición es correcta en el primer intento, y un punto si se consigue en el segundo intento. La puntuación final comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 16 puntos.

- Clave de números: Se muestra al individuo una hoja de papel donde aparecen unos símbolos asociados a unos números. Se solicita que preste atención a las casillas y que observe como cada una de ellas tiene un símbolo en la parte superior con un número asociado en la parte inferior. A continuación, se muestra que en la misma hoja de papel, hay una serie de símbolos y el espacio que correspondería a los números está vacío. Se solicita al sujeto que lo rellene en orden, sin dejarse ninguna casilla en blanco y lo más rápido posible. El tiempo de ejecución de la prueba está limitado a un máximo de 90 segundos. Se adjudica un punto por cada asociación correcta.

- Índice de Memoria Diferida: es una medida de la memoria y reconocimiento tardío de información verbal y visual. Las puntuaciones bajas indican dificultades en la recuperación y el reconocimiento de

información del almacén de memoria a largo plazo. Este índice está formado por los siguientes subtest:

- Recuerdo de la lista de palabras: Se solicita al individuo que recuerde las palabras de la lista que se le había presentado anteriormente y que las nombre de forma libre y en cualquier orden. Se adjudica un punto por cada palabra recordada correctamente. La puntuación comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 10 puntos.
- Reconocimiento de palabras: Se presentan al individuo 20 palabras, de las cuales 10 son las palabras de la lista presentada anteriormente y 10 son otras palabras consideradas distractoras. El individuo debe identificar de forma correcta las palabras que formaban la lista de la primera prueba de la batería. La puntuación comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 20 puntos, adjudicando un punto por cada palabra identificada correctamente.
- Recuerdo de la historia: Se solicita al individuo que reproduzca la historia previamente presentada. La puntuación comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 12 puntos, adjudicando un punto por cada fragmento recordado de forma literal o semejante.
- Recuerdo de la figura: Se solicita al individuo que reproduzca la figura compleja que anteriormente copió. La puntuación

comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 20 puntos; adjudicando un punto por cada elemento correctamente reproducido y otro punto por la correcta ubicación de los elementos.

Para su interpretación, las puntuaciones directas de cada índice se convierten en una escala de media 100 y desviación típica (DE) de 15. En la conversión se emplea la distribución de los centiles transformados a puntuaciones típicas diferenciales "Z" normalizadas (escala de media 0 y desviación típica de 1). Además, las puntuaciones brutas y los resultados de los cinco dominios se combinan en una puntuación total de la escala, lo que implica una estructura factorial de segundo orden. La Suma de Índices (SI) se obtiene mediante el sumatorio de los cinco índices de la escala. La Puntuación Total de la escala (TE) se calcula a través de las tablas de conversión que ofrece el manual de la batería RBANS (246).

Para poder confirmar la ausencia de deterioro cognitivo que impidiera poder cumplimentar adecuadamente la batería de test neuropsicológicos se utilizó el MMSE. Este test de cribado es empleado habitualmente como un instrumento práctico y útil para detectar el deterioro cognitivo y valorar su evolución. Consta de una serie de preguntas agrupadas en 5 apartados que valoran orientación, memoria inmediata, atención y cálculo, recuerdo diferido,

lenguaje y construcción. La puntuación final comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 30. Su administración es breve, entre 5 y 10 minutos. Fue creado por Folstein y cols. en 1975 (46).

2.3.6. Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron con frecuencia absoluta y relativa (porcentajes). Las variables cuantitativas se expresaron como medias y DE si su distribución seguía la normalidad, de acuerdo con los resultados del test de Kolmogorov-Smirnov, o como medianas (rangos intercuartílicos, IQR) si las variables no tenían una distribución normal. El análisis se ha llevado a cabo mediante el test de ji al cuadrado (χ^2), para analizar la asociación entre variables cualitativas y mediante el test de la *t* de Student, para las variables cuantitativas. Cuando la variable cualitativa tenía más de dos categorías, se utilizó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) con el contraste de Sheffé. Para el análisis de la relación entre la TE de la escala RBANS como variable dependiente y las variables predictoras que se consideraron (edad, escolaridad, sexo, factores de riesgo vascular, grado de estenosis y síntomas neurológicos) se desarrolló un modelo de regresión lineal.

La recogida de datos se realizó mediante una hoja de cálculo tipo “Excel” de Microsoft Office y el análisis estadístico de los datos se realizó mediante el paquete estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión

17. En todos los análisis, los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. De forma adicional se calculó el tamaño del efecto (d) (14) para verificar la magnitud de las diferencias halladas. Se aplicaron las siguientes puntuaciones de corte:

- Efecto muy grande: 1,10 a $< 1,45$.
- Efecto grande: 0,75 a $< 1,10$.
- Efecto medio: 0,40 a $< 0,75$.
- Efecto pequeño: 0,15 a $< 0,40$.

2.4. Resultados

2.4.1. Características de la muestra

Se estudió una muestra total de 106 individuos que seguían la siguiente distribución:

- Grupo de casos: 53 pacientes con EC pendientes de ser revascularizados.
- Grupo control: 53 individuos extraídos de la población general, considerados controles.

Fueron emparejados uno a uno edad, sexo, escolaridad y dominancia manual. Las características clínicas de ambos grupos se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Características de la población estudiada

Variables	Casos (n = 53)	Controles (n = 53)	Valor de p
Varones, n (%)	39 (73,6)	39 (73,6)	NS
Edad, años, media (DE)	70 (9,1)	70 (9,3)	NS
Escolaridad, años, media (DE)	6,6 (4,1)	6,9 (3,8)	NS
MMSE, puntuación, media (DE)	27,73 (1,88)	28,60 (1,37)	0,008*
Dominancia manual diestra n (%)	53 (100)	53 (100)	NS

*Prueba de la *t* de Student; NS: no significativo; DE: Desviación Estandar

En ambos grupos el 74% eran varones, la media de edad fue de 70 años y el promedio de años de escolaridad fue de 7. El MMSE mostró diferencias significativas entre los grupos de casos y controles, siendo la puntuación significativamente mejor en el grupo control, aunque en ambos casos los resultados se sitúan dentro de los rangos de normalidad.

El 62% de los casos eran pacientes asintomáticos. Un 72% de esta muestra padecía hipertensión arterial, un 43% dislipemia y un 42% diabetes mellitus. De los 53 pacientes, el 53% iba a ser intervenido de la ACI y en el 72% de estos el grado de estenosis de la carótida fue considerado grave. La estenosis de la ACD fue considerada grave en un porcentaje similar al de ACI (62%). Las características clínicas de los pacientes con EC (casos) se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Características de los pacientes del grupo de casos

Variables	Casos (%) (n = 53)
Sintomatología	
Asintomático	33 (62,3)
Sintomático	20 (37,7)
Factores de riesgo vascular	
Hipertensión arterial	38 (71,7)
Dislipemia	23 (43,4)
Diabetes mellitus	22 (41,5)
Lado EC pendiente a intervenir	
Arteria carótida derecha	25 (47,2)
Arteria carótida izquierda	28 (52,8)
Gravedad de la EC derecha	
Leve (0-50%)	9 (17,0)
Moderada (50-70%)	11 (20,7)
Grave (> 70%)	33 (62,3)
Gravedad de la EC izquierda	
Leve (0-50%)	5 (9,4)
Moderada (50-70%)	10 (18,9)
Grave (> 70%)	38 (71,7)
Gravedad de la EC total	
Leve (0-50%)	14 (26,4)
Moderada (50-70%)	21 (39,6)
Grave (> 70%)	18 (34,0)

2.4.2. Perfil cognitivo diferencial entre casos y controles

Al comparar las puntuaciones obtenidas en la valoración neuropsicológica de ambos grupos (casos y controles) observamos que los pacientes con EC obtuvieron de manera significativa un rendimiento cognitivo inferior en las puntuaciones directas de aprendizaje de palabras (memoria inmediata), copia de la figura y orientación de líneas (capacidad visuoespacial y constructiva), fluencia verbal semántica (lenguaje) y clave de números (atención y velocidad de procesamiento de la información). Los cinco índices de la batería RBANS (variables compuestas), la suma de éstos y la puntuación total de la escala también mostraron diferencias significativas. En todas ellas los pacientes obtuvieron un rendimiento inferior al del grupo control (Tabla 5). De todas las diferencias entre ambos grupos, las que mostraron un mayor tamaño del efecto (d) fueron las puntuaciones en la lista de palabras ($d = 0,87$; $p < 0,001$), los índices de Memoria ($d = 0,87$; $p < 0,001$) y Capacidad Visuoespacial y Constructiva ($d = 0,94$; $p < 0,001$), el Sumatorio de los Índices ($d = 0,97$; $p < 0,001$) y en la Puntuación Total de la Escala ($d = 0,92$; $p < 0,001$).

Tabla 5. Comparación de las puntuaciones de la batería RBANS entre casos y controles

Dominio cognitivo	Rango de puntuación	Casos (n = 53) media (DE)	Controles (n = 53) media (DE)	Valor de p	Tamaño del efecto <i>d</i>
Subtest					
Memoria inmediata	40-152	75,43 (14,48)	86,77 (11,63)	<0,001	0,87
Lista de palabras	0-40	19,68 (5,21)	23,91 (4,59)	<0,001	0,87
Memoria de la historia	0-24	11,75 (4,19)	12,91 (3,52)	0,129	0,30
Visuoespacial/constructiva	50-136	101,98 (19,03)	116,35 (10,68)	<0,001	0,94
Copia de la figura	0-20	18,47 (2,29)	19,68 (0,77)	0,001	0,72
Orientación de líneas	0-20	15,83 (3,12)	17,60 (1,89)	0,001	0,69
Lenguaje	40-137	91,11 (10,57)	95,64 (5,92)	0,008	0,53
Denominación	0-10	9,75 (0,55)	9,89 (0,32)	0,135	0,31
Fluencia semántica	0-40	15,26 (5,35)	16,96 (3,15)	0,050	0,39
Atención	40-154	68,98 (16,96)	76,32 (16,12)	0,004	0,45
Repetición dígitos	0-16	7,51 (1,87)	8,04 (2,17)	0,184	0,26
Clave de números	0-89	21,53 (12,40)	26,94 (11,60)	0,025	0,45
Memoria diferida	40-137	80,49 (19,34)	89,11 (13,78)	0,010	0,52
Recuerdo lista palabras	0-10	2,94 (2,54)	3,77 (2,39)	0,087	0,34
Reconocimiento palabras	0-20	16,92 (2,18)	17,55 (2,24)	0,150	0,29
Recuerdo de la historia	0-12	5,58 (3,64)	6,64 (2,29)	0,077	0,35
Recuerdo de la figura	0-20	12,09 (5,08)	13,47 (3,87)	0,120	0,31
Suma de Índices	200-800	416,00 (59,96)	464,20 (37,78)	<0,001	0,97
Total de la Escala	40-160	78,71 (14,62)	90,00 (9,46)	<0,001	0,92

DE: Desviación Estandar. A menor puntuación, menor rendimiento. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100; DE: 15). Valor significativo de $p < 0,05$.

2.4.3. Perfil cognitivo diferencial en los casos según el grado de estenosis

En un segundo análisis, el grupo de casos fue analizado según el grado de estenosis total que presentaban en ambas carótidas, sin tener en cuenta en esta parte del análisis, la lateralidad. Los tres subgrupos tenían características similares puesto que no se encontraron diferencias en cuanto a las variables de edad, sexo y escolaridad. Se observó que los pacientes con un mayor grado de EC presentaban un peor rendimiento estadísticamente significativo en la curva de aprendizaje de la lista de palabras y en el posterior recuerdo diferido (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de las puntuaciones de la batería RBANS en los casos según la gravedad de la estenosis

Dominio cognitivo Subtest	EC leve (n = 21) media (DE)	EC moderada (n = 14) media (DE)	EC grave (n = 18) media (DE)	Valor de p
Memoria Inmediata	81,42 (13,37)	75,04 (15,56)	71,22 (13,10)	0,140
Lista de palabras	22,57 (4,87)	19,33 (4,12)	17,83 (5,86)	0,033
Memoria de la historia	12,64 (3,65)	12,33 (4,23)	10,39 (4,42)	0,234
Visuoespacial/constructiva	108,21 (18,09)	98,09 (19,19)	101,66 (19,32)	0,310
Copia de la Figura	19,21 (1,05)	18,24 (2,46)	18,17 (2,72)	0,374
Orientación de líneas	15,71 (4,17)	15,71 (2,72)	16,06 (2,77)	0,934
Lenguaje	95,07 (11,19)	90,76 (7,99)	88,44 (12,26)	0,212
Denominación	10,00 (0,00)	9,71 (0,56)	9,61 (0,69)	0,128
Fluencia semántica	17,07 (5,91)	15,29 (4,26)	13,83 (5,88)	0,240
Atención	70,28 (18,61)	68,33 (17,47)	62,83 (15,04)	0,427
Repetición dígitos	7,57 (2,06)	7,90 (2,09)	7,00 (1,37)	0,327
Clave de números	23,00 (12,14)	23,37 (13,03)	18,06 (11,89)	0,402
Memoria diferida	89,57 (21,41)	80,04 (16,53)	73,94 (18,93)	0,073
Recuerdo lista palabras	4,43 (2,92)	2,62 (2,26)	2,17 (2,14)	0,030
Reconocimiento palabras	17,71 (2,23)	16,86 (2,17)	16,39 (2,09)	0,234
Recuerdo de la historia	6,86 (3,54)	5,52 (2,92)	4,67 (4,31)	0,243
Recuerdo de la figura	12,57 (5,86)	12,81 (4,85)	10,89 (4,75)	0,469
Suma de Índices	444,57 (57,65)	412,28 (59,92)	398,11 (56,60)	0,086
Total de la Escala	85,50 (14,62)	77,38 (14,52)	75,00 (13,70)	0,113

EC: stenosis carotídea. DE: Desviación Estandar. Grado de estenosis definido según criterios del ECST (leve 0-50%, moderada 50-70%, grave > 70%). A menor puntuación, menor rendimiento. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). Valor significativo de $p < 0,05$.

2.4.4. Perfil cognitivo diferencial en los casos según la presencia de sintomatología neurológica

Cuando se compararon los pacientes asintomáticos con los pacientes que habían tenido síntomas neurológicos menores (sintomáticos), no se hallaron diferencias significativas en las variables sociodemográficas (edad, sexo y escolaridad) entre los dos grupos, ni en ninguna de las variables de la batería RBANS (Tabla 7).

Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos al comparar el rendimiento cognitivo dentro de los pacientes sintomáticos, al analizar los de patología no hemisférica versus AIT, entre los pacientes con patología no hemisférica versus pacientes asintomáticos ni entre pacientes con AIT versus pacientes asintomáticos.

Tabla 7. Comparación de las puntuaciones de la batería RBANS en los casos asintomáticos y sintomáticos

Dominio cognitivo	Asintomáticos	Sintomáticos	Valor	Tamaño
Subtest	(n = 33)	(n = 20)	de p	del efecto
	media (DE)	media (DE)		d
Memoria inmediata	74,39 (13,64)	77,15 (15,98)	0,507	0,19
Lista de palabras	19,55 (4,65)	19,90 (6,15)	0,813	0,07
Memoria de la historia	11,33 (4,26)	12,45 (4,09)	0,353	0,27
Visuoespacial/constructiva	104,15 (19,38)	98,40 (18,35)	0,291	0,31
Copia de la figura	18,67 (2,11)	18,15 (2,58)	0,432	0,23
Orientación de líneas	16,12 (3,25)	15,35 (2,90)	0,389	0,25
Lenguaje	90,66 (8,72)	91,85 (13,30)	0,697	0,11
Denominación	9,82 (0,46)	9,65 (0,67)	0,332	0,32
Fluencia semántica	14,67 (4,82)	16,25 (6,12)	0,301	0,30
Atención	70,33 (16,76)	61,45 (16,18)	0,064	0,55
Repetición dígitos	7,73 (1,73)	7,15 (2,08)	0,282	0,32
Clave de números	22,72 (13,58)	19,29 (9,78)	0,316	0,28
Memoria diferida	77,54 (18,50)	83,35 (20,17)	0,156	0,31
Recuerdo lista palabras	2,76 (2,15)	3,25 (3,12)	0,539	0,20
Reconocimiento palabras	16,55 (2,22)	17,55 (2,01)	0,105	0,48
Recuerdo de la historia	5,27 (4,04)	6,10 (2,86)	0,428	0,23
Recuerdo de la figura	11,91 (5,35)	12,40 (4,70)	0,737	0,10
Suma de Índices	417,09 (61,51)	414,20 (58,85)	0,867	0,05
Total de la Escala	79,24 (14,95)	77,85 (14,39)	0,740	0,10

DE: Desviación Estandar. A menor puntuación, menor rendimiento. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). Valor significativo de $p < 0,05$.

2.4.5. Perfil cognitivo diferencial en los casos según la arteria con indicación de revascularización: ACD o ACI

En un nuevo subanálisis, el grupo de casos fue analizado según el lado del que iban a ser intervenidos en ACD (47,2%) y ACI (52,8%), no observándose diferencias clínicamente significativas ni en la comparación de las variables sociodemográficas (edad, sexo, escolaridad) entre los dos subgrupos, ni en ninguna de las variables de la batería RBANS (Tabla 8).

Tabla 8. Comparación de las puntuaciones de la batería RBANS en los casos según la arteria con indicación de revascularización: ACD o ACI.

Dominio cognitivo	ACD	ACI	Valor	Tamaño
Subtest	(n = 25)	(n = 28)	de p	del efecto
	media (DE)	media (DE)		<i>d</i>
Memoria inmediata	77,52 (14,26)	73,57 (14,68)	0,327	0,28
Lista de palabras	20,64 (4,85)	18,82 (5,46)	0,208	0,36
Memoria de la historia	12,12 (4,11)	11,43 (4,31)	0,554	0,17
Visuoespacial/constructiva	104,40 (19,36)	99,82 (18,81)	0,387	0,24
Copia de la figura	18,80 (2,12)	18,18 (2,43)	0,329	0,28
Orientación de líneas	15,92 (3,45)	15,75 (2,86)	0,845	0,05
Lenguaje	93,44 (13,72)	89,03 (6,20)	0,150	0,43
Denominación	9,72 (0,61)	9,79 (0,49)	0,669	0,13
Fluencia semántica	16,76 (6,43)	13,93 (3,80)	0,054	0,55
Atención	68,04 (19,40)	66,03 (14,74)	0,672	0,12
Repetición dígitos	7,60 (2,00)	7,43 (1,79)	0,743	0,09
Clave de números	24,00 (13,90)	19,68 (11,04)	0,231	0,35
Memoria diferida	82,36 (20,45)	78,82 (18,50)	0,511	0,19
Recuerdo lista palabras	2,52 (2,55)	3,32 (2,52)	0,256	0,32
Reconocimiento palabras	17,16 (2,11)	16,71 (2,25)	0,463	0,21
Recuerdo de la historia	5,08 (3,06)	6,04 (4,08)	0,345	0,27
Recuerdo de la figura	12,84 (4,81)	11,43 (5,30)	0,317	0,28
Suma de Índices	425,76 (67,38)	407,28 (52,18)	0,267	0,31
Total de la Escala	80,72 (16,90)	76,92 (12,27)	0,360	0,26

DE: Desviación Estandar. A menor puntuación, menor rendimiento. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). Valor significativo de $p < 0,05$.

2.4.6. Perfil cognitivo diferencial entre casos con indicación de revascularización de la ACD y controles

Al realizar la comparación de las funciones cognitivas de los pacientes que iban a ser intervenidos de ACD con las personas del grupo control, los resultados mostraron mayores déficits en el grupo de casos en las siguientes variables: memoria inmediata y diferida (lista de palabras), orientación de líneas e índices de Memoria Inmediata, Capacidad Visuoconstructiva, en la Suma de Índices y en la puntuación Total de la Escala (Tabla 9).

Tabla 9. Comparación de las puntuaciones de la batería RBANS en los casos con indicación de revascularización de la ACD y controles

Dominio cognitivo	ACD (casos)	Controles	Valor	Tamaño
Subtest	(n = 25)	(n = 53)	de p	del efecto
	media (DE)	media (DE)		<i>d</i>
Memoria inmediata	77,52 (14,26)	86,77 (11,63)	0,003	0,75
Lista de palabras	20,64 (4,85)	23,91 (4,59)	0,005	0,71
Memoria de la historia	12,12 (4,11)	12,91 (3,52)	0,387	0,22
Visuoespacial/constructiva	104,40 (19,36)	116,35 (10,68)	0,007	0,86
Copia de la figura	18,80 (2,12)	19,68 (0,77)	0,055	0,66
Orientación de líneas	15,92 (3,45)	17,60 (1,89)	0,029	0,68
Lenguaje	93,44 (13,72)	95,64 (5,92)	0,448	0,24
Denominación	9,72 (0,61)	9,89 (0,32)	0,210	0,40
Fluencia semántica	16,76 (6,43)	16,96 (3,15)	0,883	0,01
Atención	68,04 (19,40)	76,32 (16,12)	0,051	0,49
Repetición dígitos	7,60 (2,00)	8,04 (2,17)	0,398	0,21
Clave de números	24,00 (13,90)	26,94 (11,60)	0,356	0,24
Memoria diferida	82,36 (20,45)	89,11 (13,78)	0,143	0,42
Recuerdo lista palabras	2,52 (2,55)	3,77 (2,39)	0,038	0,52
Reconocimiento palabras	17,16 (2,11)	17,55 (2,24)	0,471	0,18
Recuerdo de la historia	5,08 (3,06)	6,64 (2,29)	0,140	0,62
Recuerdo de la figura	12,84 (4,81)	13,47 (3,87)	0,537	0,15
Suma de Índices	425,76 (67,38)	464,20 (37,78)	0,012	0,79
Total de la Escala	80,72 (16,90)	90,00 (9,46)	0,015	0,76

DE: Desviación Estandar. A menor puntuación, menor rendimiento. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). Valor significativo de $p < 0,05$.

2.4.7. Perfil cognitivo diferencial entre casos con indicación de revascularización de la ACI y controles

Por otra parte, al comparar los pacientes del grupo de casos que iban a ser intervenidos de ACI con los controles, hallamos que los pacientes del grupo de casos presentaron puntuaciones inferiores en un mayor número de áreas: memoria inmediata de la lista de palabras, copia de la figura, orientación de líneas, fluencia semántica, clave de números y en todos los índices que forman el conjunto de la escala RBANS (Tabla 10).

Tabla 10. Comparación de las puntuaciones de la batería RBANS en los casos con indicación de revascularización de la ACI y controles

Dominio cognitivo	ACI (casos)	Controles	Valor	Tamaño
Subtest	(n = 28)	(n = 53)	de p	del efecto
	media (DE)	media (DE)		<i>d</i>
Memoria inmediata	73,57 (14,68)	86,77 (11,63)	<0,001	1,05
Lista de palabras	18,82 (5,46)	23,91 (4,59)	<0,001	1,05
Memoria de la historia	11,43 (4,31)	12,91 (3,52)	0,101	0,39
Visuoespacial/constructiva	99,82 (18,81)	116,35 (10,68)	<0,001	1,2
Copia de la figura	18,18 (2,43)	19,68 (0,77)	0,003	0,98
Orientación de líneas	15,75 (2,86)	17,60 (1,89)	0,004	0,83
Lenguaje	89,03 (6,20)	95,64 (5,92)	<0,001	1,7
Denominación	9,79 (0,49)	9,89 (0,32)	0,337	0,26
Fluencia semántica	13,93 (3,80)	16,96 (3,15)	<0,001	0,91
Atención	66,03 (14,74)	76,32 (16,12)	0,006	0,67
Repetición dígitos	7,43 (1,79)	8,04 (2,17)	0,208	0,3
Clave de números	19,68 (11,04)	26,94 (11,60)	0,008	0,64
Memoria diferida	78,82 (18,50)	89,11 (13,78)	0,006	0,67
Recuerdo lista palabras	3,32 (2,52)	3,77 (2,39)	0,431	0,19
Reconocimiento palabras	16,71 (2,25)	17,55 (2,24)	0,117	0,38
Recuerdo de la historia	6,04 (4,08)	6,64 (2,29)	0,472	0,2
Recuerdo de la figura	11,43 (5,30)	13,47 (3,87)	0,051	0,47
Suma de Índices	407,28 (52,18)	464,20 (37,78)	<0,001	1,33
Total de la Escala	76,92 (12,27)	90,00 (9,46)	<0,001	1,26

DE: Desviación Estandar. A menor puntuación, menor rendimiento. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). Valor significativo de $p < 0,05$.

2.4.8. Perfil neuropsicológico de los casos según los factores de riesgo cardiovascular

Se planteó la posibilidad de que los factores de riesgo cardiovascular se asociaran a un menor rendimiento cognitivo en la muestra de pacientes con EC. No se observaron diferencias demográficas entre los subgrupos de pacientes según los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, se detectó un menor rendimiento en denominación verbal en los pacientes con HTA en la comparación con los no hipertensos (media [DE] 9,66 [0,62] vs. 10 [0], $p = 0,002$; $d = 0,65$), así como un menor aprendizaje de la historia en los pacientes con DL (media [DE] 10,26 [4,46] vs. 12,26 [3,65], $p = 0,022$; $d = 0,67$). En cambio, no se observaron diferencias significativas en relación a la DM. Cuando se aplicó χ^2 para analizar la posible asociación entre la estenosis (leve, moderada y grave) y los factores de riesgo vascular no se obtuvieron relaciones de asociación estadísticamente significativas.

2.4.9. Regresión lineal múltiple

El análisis de regresión lineal múltiple aplicado para estudiar la relación entre la variable dependiente (TE de la escala RBANS y los cinco índices) y las posibles variables predictoras o de ajuste (edad, sexo, escolaridad, factores de riesgo vascular, grado de estenosis y síntomas neurológicos) únicamente la escolaridad alcanzó la significación estadística ($r = 0,588$; $p < 0,01$).

3. Estudio 2

Neuropsychological outcome one year after carotid revascularization: A before-and-after study

3.1. Objetivos

Principal:

Determinar las variables preoperatorias que se relacionan con un buen resultado cognitivo, con la finalidad de definir el perfil de pacientes con EC que desarrollarán una mejor respuesta cognitiva al tratamiento resvascularizador (respondedor).

Secundario:

Evaluar mediante una batería neuropsicológica el perfil cognitivo de los pacientes con EC antes y al año de la revascularización y valorar la influencia potencial de la presencia de sintomatología neurológica previa (sintomático o asintomático) y del lado de la revascularización (ACD o ACI) en el curso evolutivo de estos pacientes.

3.2. Hipótesis

Las hipótesis formuladas en este proyecto fueron las siguientes:

- Los pacientes más jóvenes sin lesiones cerebrovasculares detectadas por neuroimagen tendrán una mejor respuesta cognitiva al tratamiento de revascularización.
- En los pacientes con EC, el perfil neuropsicológico obtenido al año de la revascularización no mostrará cambios significativos respecto a la valoración basal en la mayoría de los dominios cognitivos. Los pacientes con antecedentes de sintomatología neurológica y con revascularización del lado izquierdo obtendrán peores resultados cognitivos en el control evolutivo.

3.3. Material y métodos

3.3.1. Marco clínico

De manera idéntica al anterior trabajo, este estudio incluye pacientes que fueron atendidos en el Hospital Universitari Mútua Terrassa, siendo de nuevo fruto del trabajo de cooperación del servicio de Neurología con el de Cirugía Vascular y Endovascular y servicio de Radiodiagnóstico.

3.3.2. Diseño y participantes

Se llevó a cabo un estudio prospectivo de cohortes, cuyo objetivo principal era determinar las variables preoperatorias que se relacionan con un buen resultado cognitivo y comparar el estado cognitivo de pacientes con EC candidatos a tratamiento revascularizador mediante dos valoraciones neuropsicológicas, una basal, antes de la revascularización, en el período comprendido entre 7 y 10 días antes de la intervención, y otra a los 12 meses de ésta (con una ventana de visita de ± 2 semanas).

El Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular, como se ha señalado en la introducción, dispone de un protocolo asistencial para definir aquellos pacientes con EC que cumplen los requisitos para proponerles una técnica de revascularización (Figura 8).

Entre julio de 2005 y diciembre del 2009 se reclutaron de manera consecutiva a los pacientes con EC candidatos a revascularización carotídea que se asistían en el Hospital Universitari Mútua Terrassa en Terrassa, Barcelona, ofreciéndoles formar parte en el estudio, siempre que cumplieran los criterios de selección.

3.3.3. Aspectos éticos

De manera idéntica al anterior trabajo este estudio se desarrolló siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y el protocolo del estudio aprobado por el CEIC (EO/0806). Todos los participantes (asignados al grupo de casos y de controles) fueron informados acerca del propósito y características del estudio y dieron su consentimiento por escrito. El consentimiento informado incluía tanto la autorización para el uso de la información recogida en el CRD bajo la condición de datos agrupados, sin dejar posibilidad de identificación personal como para la consulta de la historia clínica y para la realización de una prueba de neuroimagen (RMN o TC). La confidencialidad de los datos quedó asegurada y se respetaron en todo momento los principios éticos básicos de la investigación, según lo establecido en la legislación vigente (Ley Orgánica 15/1999 de 13 diciembre, de protección de datos, Ley 41/2002 de autonomía del paciente y Ley 14/1986, general de Sanidad: Declaración de Helsinki y declaración de Unesco). No se realizaron cesiones de datos a terceras personas ni se emplearon los datos obtenidos para fines diferentes a los de la investigación fuera de este estudio.

3.3.4. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con un diagnóstico de EC en una o ambas carótidas (unilateral o bilateral). Estudio diagnóstico mediante pruebas de imagen, ya fuera mediante ecografía Doppler de las arterias carótidas o ARM de TSA. Determinación del grado de estenosis de acuerdo con los criterios ECST mediante una angiografía realizada antes de la intervención.
- Disponer de una prueba de neuroimagen cerebral (RMN o TC). Todos los pacientes fueron estudiados mediante RMN con las siguientes secuencias: T1, T2, FLAIR y difusión. En los pacientes con contraindicaciones para esta prueba (marcapasos y/o claustrofobia) se les realizó una TC.
- Edad superior a 18 años.
- Nivel de lectura y escritura adecuado (escritura correcta, independientemente de los errores ortográficos debidos a baja escolaridad), evaluado de manera idéntica al anterior estudio.
- Ausencia de deterioro cognitivo grave que impidiera cumplir adecuadamente la batería de test neuropsicológicos, evaluado de manera idéntica al anterior estudio (puntuación del MMSE \leq 20).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Déficit sensoriales graves (visión y/o audición).
- Historia previa y/o presencia en la actualidad de patología psiquiátrica inestable o clínicamente importante según los criterios de patología psiquiátrica según DSM-IV-TR (11) como esquizofrenia u otro trastorno psicótico, trastorno bipolar o depresión mayor. Para ello se interrogó a los sujetos de manera dirigida y se consultó su historia clínica.
- Afasia grave que dificultara la valoración cognitiva.

La evaluación de la presencia de algún criterio de exclusión fue igual que en el anterior estudio.

3.3.5. Definición de las variables

Igual que en el estudio anterior, el grado de EC fue definido de acuerdo a los criterios ECST, clasificándose en:

- Leve (0-50%).
- Moderada (50-70%).
- Grave (> 70%).

Las imágenes obtenidas por RMN o TC fueron evaluadas por un neuroradiólogo, así como por un neurólogo con experiencia en el estudio de neuroimagen en la patología cerebrovascular. A cada una de las pruebas de neuroimagen se le aplicaron escalas cualitativas en la que se registraban:

- Atrofia:
 - Sin atrofia.
 - Presencia de atrofia cortical.
 - Presencia de atrofia subcortical.
 - Presencia de atrofia cortico-subcortical.

- Lesiones de pequeño vaso:
 - Sin lesiones.
 - Lesiones periventriculares.
 - Lesiones de sustancia blanca.
 - Presencia de lesiones periventriculares y de sustancia blanca.

- Infartos cerebrales:
 - Sin presencia de infarto.
 - Presencia de infarto cortical.
 - Presencia de infarto subcortical.
 - Presencia de infarto cortico-subcortical.

Para estudiar las diferencias cognitivas de los grupos de pacientes con EC en función de la presencia de síntomas neurológicos, el grupo de pacientes fue dividido en dos grupos:

- Asintomáticos: aquellos pacientes sin historia previa de sintomatología neurológica.
- Sintomáticos: aquellos pacientes con clínica neurovascular incluyendo bajo este término las siguientes categorías:
 - o Pacientes con accidente cerebrovascular mayor (AVC) con presencia de déficits neurológicos relevantes (alteración del habla, alteración de la marcha, hemiparesia y/o déficit visual) que persistieron más de 24 horas.
 - o Pacientes con déficits menores (AIT) definido como un episodio breve de disfunción neurológica, causado por una isquemia cerebral focal o retiniana, con síntomas clínicos que hubieran durado menos de una hora, y en ausencia de signos radiológicos de infarto agudo (12) o pacientes con sintomatología no hemisférica (mareos, vértigo u otros síntomas transitorios típicos de isquemia vertebro basilar).

Para determinar las diferencias cognitivas de los pacientes según el lado del que iban a ser intervenidos, se clasificaron en los siguientes grupos:

- Arteria carótida derecha (ACD).

- Arteria carótida izquierda (ACI).

A los pacientes se les interrogó de manera dirigida sobre sus antecedentes médicos y el consumo de sustancias tóxicas: alcohol y/o tabaco. Los consumidores de tóxicos se clasificaron en activos o inactivos, si habían abandonado el hábito. Se registraron los factores de riesgo vascular, incluyendo HTA, DM y DL, así como la presencia de patología cardíaca grave, con o sin historia de intervención quirúrgica cardiovascular.

Las definiciones de HTA, DM y DL fueron idénticas a las del anterior estudio. La definición del resto de variables, se muestran a continuación:

- Cardiopatía: cualquier patología valvular de conducción, isquémica o trastorno sistólico/diastólico que conlleve un estado de disfunción cardíaca que genere un deterioro del estado funcional del paciente.
- Tabaquismo: referencia en los antecedentes personales de la historia clínica hospitalaria o de asistencia primaria de consumo habitual activo o previo de más de 10 paquetes/año.
- Enolismo: referencia en los antecedentes personales de la historia clínica hospitalaria o de asistencia primaria, de consumo habitual activo o previo de más de 40g/día en varones o más de 30g/día en mujeres.
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): Se consideraba cuando se recoge como antecedente en la historia clínica hospitalaria o de

asistencia primaria, siempre que incluyeran parámetros en la espirometría forzada compatibles con esta patología respiratoria.

- Neoplasia: Se incluye tanto la neoplasia maligna sólida, como la hematológica, confirmadas con diagnóstico de seguridad anatomopatológico y que se considerara medicamente en situación de enfermedad activa, no resuelta.

3.3.6. Métodos de valoración neuropsicológica

Los pacientes fueron evaluados una semana antes de la revascularización quirúrgica y al año de la intervención, a través del servicio de consulta externa del Servicio de Neurología del Hospital Universitari Mútua Terrassa. La batería de pruebas neuropsicológicas fue administrada por dos neuropsicólogos formados y entrenados para llevar a cabo la valoración y la corrección de estas pruebas con un elevado nivel de calidad. Al igual que en el anterior estudio, se buscó la conformidad por parte de los dos neuropsicólogos en caso de dudas.

La batería neuropsicológica para la valoración cognitiva fue seleccionada de manera consensuada por todo el equipo de Neuropsicología del Servicio de Neurología en base a una detallada revisión bibliográfica realizada sobre EC y cognición. Los criterios de agrupación de los dominios se realizaron en base a los criterios de Lezak (247). Las baterías de evaluación neurocognitiva fueron

aplicadas en sesiones de dos horas de duración e incluían los siguientes test, validados y estandarizados, según las diferentes áreas cognitivas a explorar:

- Función cognitiva global:
 - MMSE: (Ver estudio 1 para mayor información)
 - RBANS (Ver estudio 1 para mayor información)

- Atención:
 - *Cubos de Corsi directos*: se presenta al individuo un tablero con diez cubos dispuestos espacialmente de manera aleatoria. Cada vez que el examinador toca los cubos siguiendo una secuencia predeterminada, el sujeto debe tratar de reproducirla. La puntuación final comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 16 puntos, según el número de bloques de la secuencia más larga reproducida correctamente.
 - *Trail Making Test-A*: se presentan al individuo una hoja con 25 números distribuidos al azar. Éste debe realizar la conexión ordenada de los números de manera creciente, mediante líneas, tan rápido como sea posible. La puntuación se expresa evaluando el tiempo empleado en la realización de la prueba expresado en segundos.

- Destreza y coordinación bimanual:
 - o *Grooved Pegboard Test*: se presenta al individuo un tablero con 25 agujeros y un determinado número de clavijas. La tarea consiste en insertar todas las clavijas en los agujeros del tablero tan rápido como sea posible, con una sola mano cada vez; primero la mano dominante y después la no dominante. La puntuación se evalúa mediante el tiempo empleado en la realización de la prueba expresado en segundos.

- Praxias ideomotoras: se solicita al individuo que realice con la mano cinco gestos simbólicos con significado semántico; primero con la mano dominante y después con la mano no dominante. La puntuación final comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 10 puntos; 2 puntos por cada gesto realizado correctamente.

- Lenguaje:
 - o *Boston Naming Test*: se solicita al individuo que denomine 60 dibujos ordenados en dificultad creciente. En caso de no dar una respuesta correcta, se procede a facilitar de forma progresiva una pista semántica, fonética y de elección múltiple. La puntuación comprende de 0 a 60 puntos; un punto por cada respuesta correcta expresada de forma espontánea. Teniendo en cuenta la literatura se seleccionó la variable del test conocida como “respuestas

espontáneas”, en la que no se facilitan pistas, como ítem de ejecución del *Boston Naming Test*.

- *Token Test*: se facilita una serie de consignas orales al individuo para que señale una serie de piezas geométricas con dos formas, dos tamaños y cinco colores diferentes. Las órdenes se presentan de menor a mayor complejidad. La puntuación final comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 36, asignándose 1 cuando la ejecución es perfecta y 0,5 cuando la ejecución es correcta tras una segunda lectura de la orden y 0 en caso de error.
- Funciones ejecutivas:
- *Dígitos inversos*: se presenta al individuo de forma oral una serie de números que deberá repetir a continuación en orden inverso. La complejidad se incrementa tras cada serie repetida correctamente y el sujeto dispone de dos intentos por serie. La prueba es interrumpida y se considera errada, cuando falla dos intentos de una misma serie. La puntuación final comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 16 puntos; se asignan dos puntos por acierto en el primer intento, un punto por acierto en el segundo intento y cero si los dos intentos son erróneos.
 - *Cubos de Corsi inversos*: se presenta al individuo un tablero con diez cubos dispuestos espacialmente de manera aleatoria. A continuación, el examinador señala los cubos según una secuencia

predeterminada y el sujeto debe tratar de reproducirla de forma inversa. La puntuación final comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 16 puntos, se asigna un punto por cada bloque acertado en la secuencia más larga reproducida correctamente.

- *Trail Making Test-B*: se presenta al individuo una hoja con números y letras distribuidos al azar. Debe realizar la conexión entre los números y las letras de forma alternante (número-letra) y ordenada: ascendente para los números y en orden alfabético para las letras. Debe realizarlo mediante líneas y tan rápido como sea posible. La puntuación se expresa mediante el tiempo empleado en segundos en realizar toda la secuencia de manera correcta.
- *Stroop Colour and Word Test*: se presenta al individuo tres láminas a partir de las cuales se desarrollan las diferentes partes del test: lectura de tres nombres de colores escritos en negro, denominación del color de unas equis escritas en esos diferentes colores, y denominación del color de impresión de los nombres de los colores obviando el contenido verbal, ya que no es congruente con el color de la impresión. El tiempo de ejecución está limitado a un máximo de 45 segundos por lámina. La puntuación final comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 150; se asigna un punto por cada palabra leída correctamente. Teniendo en cuenta la literatura, se seleccionó la variable del test conocida como “interferencia”, como ítem de ejecución del Stroop.

- Fluencia verbal fonológica o COWAT: durante un minuto, el individuo debe decir tantas palabras como pueda que empiecen por una determinada letra. Se realiza de manera sistemática con las letras “F”, “A” y “S”. Se asigna un punto por cada palabra evocada correctamente. Teniendo en cuenta la literatura, se seleccionó la variable del test conocida como “suma de las tres letras” como variable de ejecución de la fluencia fonológica.
- *Torre de Londres*: se presenta al individuo dos tablas con tres palos y tres bolas perforadas de colores cada una. Una tabla será para el examinador y la otra para el sujeto. El examinador coloca las bolas siguiendo una secuencia determinada y a continuación, el sujeto debe reproducir el mismo diseño de secuencia que realiza el examinador, empleando el mínimo número posible de movimientos. Se contemplan distintos subtest y puntuaciones, entre las que destaca la valoración del número de ejercicios realizados correctamente con el menor número de movimientos. La puntuación final comprende un mínimo de 0 puntos y un máximo de 10 puntos. Teniendo en cuenta la literatura se seleccionó la variable del test conocida como “número de ejercicios correctos en el mínimo de movimientos” como ítem de ejecución de la Torre de Londres.

Todos los test fueron administrados y puntuados siguiendo los procedimientos publicados en los correspondientes manuales de cada test. Las

puntuaciones brutas obtenidas (excepto MMSE y RBANS) fueron transformadas en Puntuaciones Escalares (PE) siguiendo los baremos obtenidos en el estudio Neuronorma (248).

De toda la batería neuropsicológica, se definieron las variables que posteriormente se iban a considerar para la clasificación de los pacientes como “respondedores” o “no-respondedores”. Siguiendo la metodología de publicaciones previas (126,127), los pacientes fueron clasificados como “respondedores” si obtenían una diferencia positiva entre las valoraciones postintervención y pre-intervención de al menos 1 DE en dos o más test, y “no-respondedores” si la diferencia de las valoraciones era inferior o inexistente. Considerando que se realizaron dos evaluaciones neuropsicológicas separadas en el tiempo en cada individuo, se obtuvo por utilizar las diferentes versiones disponibles de los test, con el fin de minimizar el efecto aprendizaje. El orden de administración de las escalas se mantuvo constante en todas las valoraciones. Los test, los dominios cognitivos y las variables derivadas de dichos dominios se describen en la Tabla 11.

Tabla 11. Batería neuropsicológica

Test	Dominio cognitivo	Variables analizadas
MMSE	Orientación, atención, lenguaje, memoria inmediata y diferida, capacidades visuoespaciales	Puntuación Total
RBANS	Atención, lenguaje, memoria inmediata y diferida, capacidades visuoespaciales	Lista de palabras Memoria de la historia Copia de la figura Orientación de líneas Denominación Fluencia semántica Repetición de dígitos Clave de números Recuerdo lista palabras Reconocimiento palabras Recuerdo de la historia Recuerdo de la figura
Dígitos directos e inversos	Atención y memoria de trabajo verbal	Dígitos directos Dígitos inversos
Cubos de Corsi	Atención y memoria de trabajo visual	Cubos directos Cubos inversos
Grooved Pegboard Test	Coordinación bimanual y velocidad motora	Puntuación mano derecha Puntuación mano izquierda
Boston Naming Test	Lenguaje (denominación)	Puntuación Total
Token test	Lenguaje (comprensión auditiva)	Puntuación Total
Apraxia ideomotora	Praxias	Puntuación mano derecha Puntuación mano izquierda
COWAT	Función ejecutiva (fluencia fonética)	Sumatorio de fluencia (FAS)
Trail Making Test	Velocidad psicomotora y función ejecutiva	Puntuación TMT-A Puntuación TMT-B
Stroop	Función ejecutiva (susceptibilidad a la interferencia)	Denominación de color
Torre de Londres	Función ejecutiva (planificación)	Número ejercicios correctos

MMSE: *Mini-Mental Status Examination*; RBANS: *Repeatable Battery Assessment for Neuropsychological Status*; TMT: *Trail Making Test*. COWAT: *Controlled Oral Word Association Test*.

Los datos obtenidos de cada test se ajustaron siguiendo los baremos españoles de edad y escolaridad, y se valoraron teniendo presentes los puntos de corte de normalidad (95% del límite de la distribución normal) (15).

3.3.7. Evaluación vascular

Los pacientes se consideraron candidatos a revascularización carotídea, mediante EAC o ACS, tras una detallada evaluación médica, una valoración de cada paciente ajustada a los protocolos asistenciales hospitalarios, y llegando a consenso por parte de un comité de expertos del Hospital que incluye neurorradiólogos, cirujanos vasculares y neurólogos. Algunas de las características consideradas fueron la presencia de comorbilidades, el riesgo quirúrgico, grado de estenosis y las características de la placa aterotembótica. La presencia de componente graso y/o trombótico dentro de la placa, así como la presencia de tortuosidades o calcificaciones, se consideraron a favor de emplear la técnica quirúrgica (EAC) (16). Las características clínicas de los pacientes que se consideraron de alto riesgo quirúrgico, y que hicieron decantarse a favor de la revascularización mediante la técnica de angioplastia con colocación de endoprótesis (ACS) fueron, entre otras, la edad avanzada, antecedentes de cardiopatía, EPOC grave o particularidades técnicas como la de localización de la obstrucción en la arteria. Ambos tipos de procedimientos quirúrgicos fueron llevados a cabo por los cirujanos vasculares del Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitari Mútua Terrassa, equipo considerado como

altamente cualificado y con amplia experiencia en la ejecución de ambos procedimientos con una mortalidad inferior al 1%. Durante la intervención quirúrgica, los pacientes fueron monitorizados de forma continua mediante la técnica de DTC. Se registraron datos de las técnicas de revascularización como la secuencia del shunt o el tipo de material de cierre para la EAC y el tiempo de isquemia. Tras la recuperación de la anestesia, los pacientes fueron valorados por un neurólogo. También se recogieron las complicaciones perioperatorias.

3.3.8. Análisis estadístico

Se definieron las variables continuas mediante media y DE, y las categóricas mediante frecuencias y porcentajes. Para evaluar el cambio entre las pruebas de la batería neuropsicológica antes y después del tratamiento, se aplicó la prueba de *t* de Student para datos apareados. Este test también se utilizó en los diferentes subgrupos dependiendo de la presencia o ausencia de síntomas y del lado revascularizado. Al igual que en el Estudio 1, se calculó el tamaño del efecto (*d*) (14) de las diferencias halladas y se clasificó tras definir las puntuaciones de corte en las siguientes categorías:

- Efecto muy grande: 1,10 a <1,45.
- Efecto grande: 0,75 a <1,10.
- Efecto medio: 0,40 a <0,75.
- Efecto pequeño: 0,15 a <0,40.

Según la evaluación cognitiva previa y posterior a la cirugía, la muestra se clasificó en “respondedores” y “no-respondedores”. Siguiendo la metodología aplicada en publicaciones anteriores (126,127), el criterio para ser incluido en el grupo "respondedor" fue el obtener una diferencia entre la evaluación neuropsicológica post-revascularización y pre-revascularización ≥ 1 DE en ≥ 2 pruebas y “no-respondedor” obtener una diferencia inferior a este límite o no detectarla. La comparación de las pruebas de la batería neuropsicológica tanto en los grupos de “respondedores” como en los de “no-respondedores”, antes y después de la revascularización, se realizó mediante la prueba *t* de Student para datos apareados.

Con el fin de evaluar qué factores estaban relacionados con la respuesta al tratamiento, se realizó un análisis bivariado que comparó la edad, el sexo, las variables de comorbilidad, la presencia de síntomas, la revascularización carotídea y el MMSE entre los dos grupos. Las variables categóricas se compararon con la prueba de ji al cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher y las variables continuas con la prueba *t* de Student para muestras independientes. Las variables relacionadas con la respuesta a la cirugía carotídea en el análisis bivariado con valores de $p < 0,1$ se introdujeron en un modelo de regresión logística binaria para determinar el mejor modelo predictor de respuesta al tratamiento. Los datos se expresaron como razón de oportunidades *Odds-ratio* (OR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%.

En todos los análisis realizados, los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Para el procesamiento de los cálculos estadísticos se utilizó el programa informático conocido como "*Statistical Package for the Social Sciences*" SPSS versión 19.0 (IBM Corp.).

3.4. Resultados

3.4.1. Características de la muestra

Desde julio del 2005 hasta diciembre del 2009, 105 pacientes fueron considerados candidatos a intervención de revascularización carotídea en el Hospital Universitari Mútua Terrassa. A todos ellos se les propuso de forma prospectiva la participación en este estudio. Seis de ellos rehusaron participar, y otros seis sufrían sintomatología neurológica grave que les impedía realizar las pruebas neuropsicológicas, por lo que se excluyeron en el estudio. Finalmente, 93 sujetos fueron incluidos en el estudio. A todos ellos se les realizó una valoración neuropsicológica basal, una semana antes de la intervención quirúrgica y al año, a 70 de ellos, se les practicó la segunda valoración de seguimiento. Los motivos de falta de seguimiento de los 23 sujetos restantes fueron (Figura 7):

- Abandono del estudio por voluntad propia (n = 12).
- Ictus grave de aparición “*de novo*”, que impedía la realización de una valoración neuropsicológica adecuada (n = 6).
- Exitus (n = 3).
- Decisión final propia de no someterse a la intervención quirúrgica (n = 2).

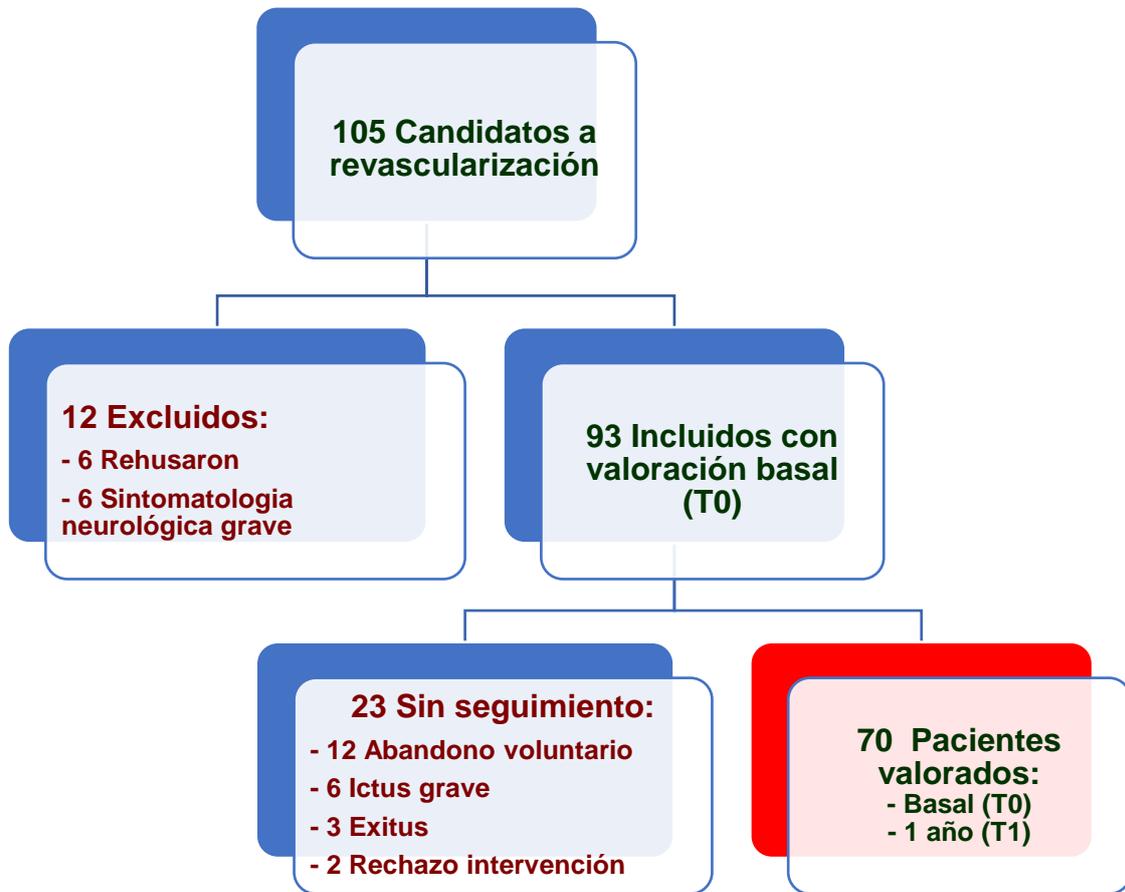


Figura 9.- Diseño del estudio y selección de los pacientes

La mayor parte de los sujetos del estudio eran varones (77%), diestros (96%), con una media de edad de 72 años y una puntuación en el MMSE de 26 puntos (Tabla 12). Los antecedentes más frecuentes registrados fueron la HTA (77%) seguido de la DL (57%), la DM (37%), la cardiopatía (31%) y el tabaquismo (21%). La estenosis tanto de ACI, como de ACD era grave, en más del 50% de los casos. Del total de los 70 pacientes, 10 de ellos (14.3%) habían sido intervenidos previamente a la cirugía del estudio mediante endarterectomía contralateral. Cuatro sujetos (5.7%) presentaban un deterioro cognitivo previo significativo valorado con un MMSE inferior a 24.

Del total de la muestra, 53 sujetos fueron intervenidos mediante la técnica EAC y 17 mediante ACS. En cuanto a la técnica quirúrgica, se realizó EAC con shunt con un tiempo medio (DE) de isquemia de 8,5 (2,5) minutos. En el 80% de los casos se utilizó vena safena para el cierre y en aquellos pacientes (20%) con isquemia de las extremidades inferiores o con insuficiencia venosa grave se utilizaron dispositivos sintéticos tipo Dacron. Se produjeron complicaciones perioperatorias en tres casos: hematoma local en un paciente, AIT en otro, y edema agudo de pulmón en otro, aunque todos ellos se recuperaron por completo de todas ellas antes del alta hospitalaria.

El análisis de las pruebas de neuroimagen mostró que el 52,4% de los pacientes presentaban signos de atrofia cerebral de tipo cortical (28,6%), subcortical (4,8%) y cortico-subcortical (19%). Se detectaron lesiones de tipo

vascular en un 39,7% de los pacientes. Estas lesiones eran corticales (14,3%), subcorticales (15,9%) o cortico-subcorticales (9,5%). El 55,6% de los pacientes presentaban lesiones de pequeño vaso de localización periventricular (17,5%), en sustancia blanca (7,9%) o en ambas localizaciones (30,2%).

Tabla 12. Características de los pacientes antes de la revascularización

Variables	Número de pacientes (%)
Varones	54 (77,1)
Edad, años, media (DE)	72 (9,1)
Escolaridad, años, media (DE)	6,2 (4,5)
Dominancia manual, diestros	67 (95,7)
MMSE, media (DE)	26,39 (3,52)
Factores de riesgo vascular	
Hipertensión	54 (77,1)
Dislipidemia	40 (57,1)
Diabetes mellitus	26 (37,1)
Antecedentes	
Cardiopatía	22 (31,4)
EPOC	4 (5,7)
Tabaquismo activo/a	15 (21,4)
Síntomas Neurológicos	
Asintomático	31 (44,3)
Sintomático	39 (55,7)
Lado intervenido	
Derecho (ACD)	37 (52,9)
Izquierdo (ACI)	33 (47,1)
Técnica de revascularización	
EAC	53 (75,7)
ACS	17 (24,3)
ACD intervenida, grado EC	
Baja (0-50%)	1 (2,7)
Moderada (50-70%)	5 (13,5)
Grave (> 70%)	31 (83,8)
ACI intervenida, grado EC	
Baja (0-50%)	2 (6,1)
Moderada (50-70%)	1 (3,0)
Grave (> 70%)	30 (90,9)
ACD intervenida, grado EC contralateral	
Baja (0-50%)	20 (54,1)
Moderada (50-70%)	11 (29,7)
Grave (> 70%)	6 (16,2)
ACI intervenida, grado EC contralateral	
Baja (0-50%)	16 (48,5)
Moderada (50-70%)	10 (30,3)
Grave (> 70%)	7 (21,2)

MMSE: *Mini-Mental Status Examination*; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ACD: Arteria Carótida derecha; ACI: arteria carótida izquierda

3.4.2. Análisis bivariado entre los pacientes “respondedores” y “no-respondedores”

En el análisis bivariado entre “respondedores” y “no-respondedores”, la presencia de atrofia cerebral ($p = 0,003$), de lesiones de pequeño vaso ($p = 0,003$), sintomatología neurológica previa ($p = 0,046$) así como una mayor edad ($p = 0,030$), fueron los factores (Tabla 13) que se detectaron como de manera estadísticamente significativa asociados a la respuesta al tratamiento. Ninguna otra variable clínica de las analizadas (lado intervenido, nivel educativo, factores de riesgo vascular, historia oncológica, respiratoria o cardíaca) se relacionaron con la respuesta al tratamiento.

Cuando se desarrolló un modelo de regresión logística, que incluía todas las variables en las que se había detectado una asociación significativa con la respuesta cognitiva al tratamiento, sólo la presencia de atrofia se mantuvo como factor independiente en el análisis multivariado (OR [IC del 95%]: 4,24 [1,41-12,66], $p = 0,010$).

No hubo diferencias significativas en la distribución de los factores de riesgo vascular entre los dos grupos (“respondedores” y “no-respondedores”) al inicio del estudio. Al cabo de un año de la revascularización, la distribución de los factores de riesgo vascular no había variado.

Las características clínicas previas a la intervención que se relacionaron con ser calificado como “respondedor” fueron la edad, resultando los buenos respondedores más jóvenes (media 68,9 [DE 10,8] años comparados con los “no-respondedores” (media 74,2 [DE 7,2] años) y en algunas variables de neuroimagen detectándose que existía una mayor presencia de atrofia subcortical en los sujetos no respondedores, así como una mayor cantidad de lesiones periventriculares y de sustancia blanca. El resto de variables clínicas o sociodemográficas analizadas, no mostraron una relación estadísticamente significativa: escolaridad, factores de riesgo vascular, historia de patología oncológica o patología cardíaca o respiratoria obstructiva crónica.

Tabla 13. Análisis bivariante entre los pacientes “respondedores” y “no-respondedores” a los 12 meses de la revascularización (T1)

Variables	“Respondedor” (n=27)	“No-respondedor” (n=43)	Valor de p
Género (Varones)	21 (77.8%)	33(76.7%)	0,920
Hipertensión	18 (66.7%)	36 (83.7%)	0,098
Dislipidemia	16 (59.3%)	24 (55.8%)	0,777
Diabetes mellitus	9 (33.3%)	17 (39.5%)	0,601
Patología coronaria	8 (29.6%)	14 (32.6%)	0,797
EPOC	0 (0%)	4 (9.3%)	0,154
Fumador (activo)	6 (22.2%)	9 (20.9%)	0,636
Síntomas (ausencia)	16 (59.3%)	15 (34.9%)	0,046
Lado intervenido (ACD)	14 (51.9%)	23 (53.5%)	0,894
Tipo de intervención (EAC)	21 (77.8%)	32 (74.4%)	0,750
Atrofia (presencia)	16 (69.6%)	14 (35%)	0,003
Lesiones vasculares (ausencia)	14 (60.9%)	24 (60.0%)	0,577
Lesión pequeño vaso (ausencia)	14 (60.9%)	14 (35.0%)	0,003
Edad*	68.89 (10.87)	74.23 (7.29)	0,030
Escolaridad*	7.41 (5.13)	5.44 (4.02)	0,078
MMSE*	27.22 (3.35)	25.86 (3.56)	0,116

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACD: arteria carótida derecha; ACI: arteria carótida izquierda; EAC: Endarterectomía; * Datos expresados como media (DE); MMSE: *Mini-Mental Status Examination*.

3.4.3. Rendimiento cognitivo antes y después de la revascularización

Al comparar el rendimiento cognitivo de los pacientes en situación basal, antes de la intervención (T0), y al cabo de un año de esta (T1) (Tabla 14) se observaron diferencias significativas en cuanto a fluencia semántica, con un menor rendimiento a los 12 meses ($p = 0,004$), pero con un tamaño del efecto pequeño ($d = 0,29$). Asimismo, se observó un peor rendimiento al año de la cirugía en el índice de Lenguaje de la batería RBANS ($p = 0,005$), también con un tamaño del efecto pequeño ($d = 0,34$). En el resto de pruebas no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 14. Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes en situación basal (T0) y a los 12 meses (T1) de la revascularización

Pruebas	Basal, T0 media (DE)	12 meses, T1 media (DE)	Valor de p	Tamaño del efecto d
Memoria inmediata	74,51 (16,86)	74,91 (18,20)	0,800	-0,02
Lista de palabras	19,11(5,42)	18,66 (5,55)	0,437	0,08
Memoria de la historia	10,51 (4,87)	10,60 (5,69)	0,860	-0,01
Visuoespacial	103,18 (18,17)	106,90 (20,31)	0,055	-0,19
Copia de la figura	18,36 (2,80)	18,26 (2,82)	0,728	0,03
Orientación de líneas	15,83 (2,83)	16,23 (3,81)	0,359	-0,11
Lenguaje	91,62 (11,04)	87,32 (13,98)	0,005	0,34
Denominación	9,56 (0,79)	9,47 (0,98)	0,260	0,10
Fluencia semántica	15,16 (5,35)	13,63 (5,05)	0,004	0,29
Atención	68,17 (17,26)	68,73 (17,76)	0,654	-0,00
Repetición dígitos	7,17 (2,08)	7,26 (2,01)	0,675	-0,04
Clave de números	19,77 (12,39)	19,42 (13,15)	0,591	0,02
Memoria diferida	76,87 (20,11)	77,74 (20,19)	0,645	-0,04
Recuerdo lista palabras	2,19 (2,46)	2,29 (2,43)	0,738	-0,04
Reconocimiento palabras	16,41 (2,59)	16,59 (2,44)	0,615	-0,07
Recuerdo de la historia	4,53 (3,14)	4,54 (3,37)	0,959	-0,00
Recuerdo de la figura	11,93 (5,19)	11,16 (5,92)	0,119	-0,13
Trail Making Test				
A	8,40 (3,61)	8,08 (3,36)	0,444	0,09
B	8,48 (2,98)	8,79 (2,65)	0,622	-0,10
Token Test	8,11 (3,19)	8,41 (2,67)	0,467	-0,10
Cubos de Corsi				
Directos	9,40 (2,69)	9,62 (2,89)	0,523	-0,07
Inversos	10,08 (3,01)	9,97 (2,83)	0,744	0,03
Stroop	9,54 (3,92)	8,73 (3,36)	0,070	0,22
Boston Naming Test	5,55 (3,35)	5,66 (3,52)	0,715	-0,03
Fluencia fonética	6,67 (3,11)	6,36 (3,28)	0,208	0,09
Praxis				
Derecha	14,11 (2,61)	13,80 (3,05)	0,414	0,10
Izquierda	14,18 (2,59)	14,08 (2,71)	0,728	0,03
Grooved Pegboard Test				
Derecha	3,83 (4,22)	4,41 (4,57)	0,196	-0,13
Izquierda	4,02 (4,08)	3,93 (4,19)	0,824	0,01
Torre de Londres	9,49 (2,88)	8,88 (3,05)	0,218	0,20
MMSE	26,49 (3,43)	26,55 (3,72)	0,833	0,01

DE: Desviación Estandar. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). El resto de tests se expresan en puntuaciones escalares (media: 10, DE: 3). Valor significativo de $p < 0,05$.

3.4.4. Diferencias neuropsicológicas entre “respondedores” y “no-respondedores”

Una vez los pacientes fueron clasificados según fueran “respondedores” o “no-respondedores” en base a la mejoría en más de una DE, en al menos dos test, se calculó que el 38,6% (n = 27) de los pacientes pertenecían al grupo considerado como “respondedores”.

Al comparar el rendimiento cognitivo de los pacientes “respondedores” en situación basal, antes de la intervención (T0), y al cabo de un año de esta (T1) se observaron diferencias significativas en el índice Visuespacial, (p = 0,009), el *Token Test* (p = 0,005) y *Grooved Pegboard Test*, tanto con mano derecha (p = 0,023) como izquierda (p = 0,047) con un mejor rendimiento a los 12 meses en todas ellas (Tabla 15).

Al comparar el rendimiento cognitivo de los pacientes “no-respondedores” en situación basal, antes de la intervención (T0), y al cabo de un año de esta (T1) se observaron diferencias significativas en el índice Lenguaje, (p = 0,001), en fluencia verbal (p < 0,001), clave de números (p = 0,034), fluencia fonética (p = 0,041) y praxias con la mano derecha (p = 0,035) con un peor rendimiento a los 12 meses en todas ellas (Tabla 16).

Las pruebas neuropsicológicas que mostraron mayores diferencias tras la intervención fueron el índice de Atención y Lenguaje del RBANS, el *Token Test*, *Grooved Pegboard Test*, las praxias ideomotoras, con un mejor resultado en los pacientes catalogados como “respondedores”.

Por otro lado, no se observaron diferencias significativas entre ambos subgrupos de pacientes, “respondedores” y “no-respondedores”, en cuanto a los factores de riesgo vascular.

Tabla 15. Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes “respondedores” a los 12 meses de la revascularización (T1)

Pruebas	“Respondedores” (n = 27)		
	Basal (T0) media (DE)	12 meses (T1) media (DE)	Valor de p
Memoria inmediata	80,63 (17,75)	82,70 (16,20)	0,385
Lista de palabras	21,63 (4,98)	21,48 (4,58)	0,874
Memoria de la historia	11,96 (4,45)	12,93 (5,01)	0,220
Visuoespacial	110,27 (14,64)	116,42 (14,34)	0,009
Copia de la figura	19,27 (1,96)	19,58 (1,02)	0,147
Orientación de líneas	16,81 (2,49)	17,65 (2,09)	0,086
Lenguaje	93,00 (10,42)	94,00 (9,86)	0,487
Denominación	9,85 (0,45)	9,81 (0,39)	0,713
Fluencia semántica	15,48 (5,63)	16,00 (4,94)	0,484
Atención	72,08 (16,74)	75,35 (18,01)	0,065
Repetición dígitos	7,74 (1,70)	7,89 (2,04)	0,646
Clave de números	24,38 (13,42)	25,69 (13,31)	0,272
Memoria diferida	82,85 (22,94)	86,00 (20,30)	0,272
Recuerdo lista palabras	3,19 (2,90)	2,85 (2,19)	0,416
Reconocimiento palabras	16,56 (2,88)	17,41 (2,02)	0,124
Recuerdo de la historia	5,70 (2,95)	6,11 (3,08)	0,267
Recuerdo de la figura	13,93 (4,65)	13,56 (4,99)	0,648
Trail Making Test			
A	9,15 (3,80)	8,77 (3,38)	0,618
B	8,56 (3,07)	9,06 (2,92)	0,579
Token Test	8,00 (2,17)	9,31 (2,65)	0,005
Cubos de Corsi			
Directos	9,33 (2,60)	10,41 (3,06)	0,096
Inversos	9,67 (2,40)	10,33 (2,51)	0,209
Stroop	9,86 (3,66)	9,18 (2,77)	0,387
Boston Naming Test	6,15 (3,40)	6,70 (3,79)	0,304
Fluencia fonética	6,64 (2,85)	6,84 (2,85)	0,569
Praxis			
Derecha	14,07 (2,68)	14,66 (1,73)	0,359
Izquierda	14,07 (2,68)	14,74 (1,34)	0,161
Grooved Pegboard Test			
Derecha	3,96 (4,34)	5,74 (4,65)	0,023
Izquierda	4,63 (4,19)	5,79 (4,65)	0,047
Torre de Londres	9,04 (2,79)	9,00 (3,36)	0,956
MMSE	27,22 (3,35)	27,67 (2,88)	0,167

DE: Desviación Estandar. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). El resto de tests se expresan en puntuaciones escalares (media: 10, DE: 3). Valor significativo de $p < 0,05$.

Tabla 16. Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes “no-respondedores” a los 12 meses de la revascularización (T1)

Pruebas	“no-respondedores” (n = 43)		Valor de p
	Basal (T0) media (DE)	12 meses (T1) media (DE)	
Memoria inmediata	70,57 (15,21)	69,88 (17,80)	0,747
Lista de palabras	17,53 (5,13)	16,88 (5,40)	0,396
Memoria de la historia	9,60 (4,95)	9,14 (5,65)	0,455
Visuoespacial	98,46 (18,92)	100,56 (21,36)	0,460
Copia de la figura	17,81 (3,27)	17,47 (3,25)	0,440
Orientación de líneas	15,18 (2,89)	15,28 (4,39)	0,875
Lenguaje	90,74 (11,41)	83,02 (14,64)	0,001
Denominación	9,37 (0,90)	9,26 (1,17)	0,280
Fluencia semántica	14,95 (5,22)	12,14 (4,57)	<0,001
Atención	65,18 (17,29)	63,68 (16,04)	0,396
Repetición dígitos	6,81 (2,24)	6,86 (1,92)	0,862
Clave de números	16,44 (10,57)	14,89 (11,16)	0,034
Memoria diferida	73,02 (17,28)	72,43 (18,46)	0,814
Recuerdo lista palabras	1,56 (1,93)	1,93 (2,53)	0,371
Reconocimiento palabras	16,33 (2,38)	16,07 (2,56)	0,555
Recuerdo de la historia	3,79 (3,06)	3,56 (3,20)	0,558
Recuerdo de la figura	10,67 (5,17)	9,65 (6,01)	0,107
Trail Making Test			
A	7,82 (3,41)	7,56 (3,29)	0,555
B	8,36 (2,97)	8,36 (2,20)	1
Token Test	8,20 (3,81)	7,74 (2,52)	0,453
Cubos de Corsi			
Directos	9,45 (2,78)	9,05 (2,67)	0,251
Inversos	10,38 (3,39)	9,70 (3,05)	0,114
Stroop	9,27 (4,18)	8,35 (3,80)	0,073
Boston Naming Test	5,15 (3,29)	4,95 (3,19)	0,526
Fluencia fonética	6,70 (3,34)	6,00 (3,57)	0,041
Praxis			
Derecha	14,13 (2,60)	13,18 (3,61)	0,035
Izquierda	14,26 (2,55)	13,61 (3,30)	0,104
Grooved Pegboard Test			
Derecha	3,70 (4,20)	3,09 (4,18)	0,139
Izquierda	3,52 (4,01)	2,39 (3,11)	0,054
Torre de Londres	9,92 (2,95)	8,77 (2,77)	0,095
MMSE	26,02 (3,43)	25,83 (4,04)	0,637

DE: Desviación Estándar. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). El resto de tests se expresan en puntuaciones escalares (media: 10, DE: 3). Valor significativo de $p < 0,05$.

3.4.5. Rendimiento cognitivo según la presencia o ausencia de síntomas neurológicos

Al evaluar a los pacientes según la presencia o ausencia de síntomas neurológicos (AIT y/o AVC), se halló un peor rendimiento en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos en la evaluación a los 12 meses de la cirugía, detectándose diferencias significativas en las valoraciones de la copia de la figura ($p = <0,001$) con un tamaño del efecto grande ($d = 0,97$), en el índice Visuoespacial ($p = 0,003$) con un tamaño del efecto medio ($d = 0,74$) y en Torre de Londres ($p = 0,410$) con un tamaño del efecto medio ($d = 0,56$) (Tabla 17).

En las comparaciones dentro del grupo de los pacientes asintomáticos, se halló un mejor rendimiento significativo entre los resultados antes (T0) y a los 12 meses de la cirugía (T1) en las valoraciones de la copia de la figura ($p = 0,027$) con un tamaño del efecto medio ($d = -0,51$), en el índice Visuoespacial ($p = 0,003$) con un tamaño del efecto medio ($d = -0,46$), y en Grooved Pegboard Test con la mano dominante ($p = 0,41$) con un tamaño del efecto pequeño ($d = 0,29$) (Tabla 18).

En las comparaciones dentro del grupo de los pacientes sintomáticos, sólo se hallaron diferencias significativas entre los resultados antes (T0) y a los 12 meses de la cirugía (T1) en el índice de Lenguaje ($p = 0,023$) con un tamaño del

efecto medio ($d = -0,42$) y fluencia semántica ($p = 0,14$) con un tamaño del efecto pequeño ($d = 0,39$) (Tabla 19).

Tabla 17. Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes a los 12 meses de la revascularización (T1) según la presencia o ausencia de síntomas neurológicos

Pruebas	Asintomáticos media (DE)	Sintomáticos media (DE)	Valor de p	Tamaño del efecto <i>d</i>
Memoria inmediata	74,35 (18,37)	75,37 (18,30)	0,820	-0,05
Lista de palabras	18,94 (4,78)	18,44 (6,14)	0,711	0,09
Memoria de la historia	10,58 (5,76)	10,62 (5,71)	0,980	-0,00
Visuoespacial	114,03 (13,42)	99,61 (23,99)	0,003	0,74
Copia de la figura	19,60 (0,72)	17,23 (3,37)	<0,001	0,97
Orientación de líneas	16,93 (2,87)	15,44 (4,49)	0,122	0,39
Lenguaje	89,71 (12,64)	85,37 (14,87)	0,202	0,31
Denominación	9,58 (0,88)	9,38 (1,06)	0,414	0,20
Fluencia semántica	14,77 (5,32)	12,72 (4,70)	0,091	0,40
Atención	70,79 (18,41)	65,97 (17,00)	0,286	0,27
Repetición dígitos	7,52 (1,98)	7,05 (2,05)	0,347	0,23
Clave de números	23,00 (14,09)	16,72 (11,63)	0,055	0,48
Memoria diferida	78,03 (19,27)	77,50 (21,17)	0,914	0,02
Recuerdo lista palabras	2,00 (2,04)	2,51 (2,70)	0,385	-0,21
Reconocimiento palabras	16,71 (2,43)	16,49 (2,48)	0,708	0,08
Recuerdo de la historia	4,42 (3,42)	4,64 (3,38)	0,787	-0,06
Recuerdo de la figura	12,16 (5,95)	10,36 (5,84)	0,208	0,30
Trail Making Test				
A	8,04 (3,82)	7,71 (3,19)	0,718	0,09
B	8,93 (2,20)	8,63 (2,98)	0,757	0,11
Token Test	8,46 (2,71)	8,44 (2,67)	0,980	0,00
Cubos de Corsi				
Directos	10,03 (3,38)	9,32 (2,41)	0,324	0,24
Inversos	10,28 (2,50)	9,73 (3,01)	0,435	0,19
Stroop	8,62 (3,30)	8,71 (3,44)	0,923	-0,02
Boston Naming Test	5,63 (3,43)	5,77 (3,57)	0,874	-0,03
Fluencia fonética	6,88 (2,84)	5,97 (3,49)	0,282	0,28
Praxis				
Derecha	14,17 (2,43)	13,51 (3,45)	0,386	0,22
Izquierda	14,18 (2,43)	14,00 (2,94)	0,795	0,06
Grooved Pegboard Test				
Derecha	5,36 (4,90)	3,78 (4,16)	0,215	0,34
Izquierda	5,17 (84,72)	3,64 (83,71)	0,216	0,36
Torre de Londres	9,79 (3,12)	8,16 (2,66)	0,041	0,56
MMSE	26,94 (3,35)	26,24 (4,01)	0,442	0,18

DE: Desviación Estandar. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). El resto de tests se expresan en puntuaciones escalares (media: 10, DE: 3). Valor significativo de $p < 0,05$.

Tabla 18. Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes asintomáticos en situación basal (T0) y a los 12 meses de la revascularización (T1): comparación intragrupo

Pruebas	Basal, (T0) media (DE)	12 meses, (T1) media (DE)	Valor de p	Tamaño del efecto d
Memoria inmediata	73,74 (14,62)	74,35 (18,37)	0,779	-0,13
Lista de palabras	19,71 (4,83)	18,94 (4,78)	0,361	-0,13
Memoria de la historia	10,39 (5,16)	10,58 (5,76)	0,767	0,16
Visuoespacial	106,70 (17,77)	114,03 (13,42)	0,003	-0,46
Copia de la figura	18,90 (1,80)	19,60 (0,72)	0,027	-0,51
Orientación de líneas	16,03 (3,04)	16,93 (2,87)	0,072	-0,30
Lenguaje	92,52 (11,22)	89,71 (12,64)	0,114	0,23
Denominación	9,68 (0,65)	9,58 (0,88)	0,325	0,12
Fluencia semántica	15,71 (5,36)	14,77 (5,32)	0,126	0,17
Atención	70,71 (16,88)	70,79 (18,41)	0,974	-0,00
Repetición dígitos	7,65 (1,97)	7,52 (1,98)	0,693	0,06
Clave de números	22,50 (13,16)	23,00 (14,09)	0,659	-0,14
Memoria diferida	74,55 (20,76)	78,03 (19,27)	0,200	-0,17
Recuerdo lista palabras	2,06 (2,40)	2,00 (2,04)	0,854	0,02
Reconocimiento palabras	15,81 (2,90)	16,71 (2,43)	0,155	-0,33
Recuerdo de la historia	4,26 (3,09)	4,42 (3,42)	0,695	-0,04
Recuerdo de la figura	12,81 (5,46)	12,16 (5,95)	0,432	0,13
Trail Making Test				
A	8,57 (3,98)	8,04 (3,82)	0,313	0,14
B	8,54 (2,75)	9,00 (2,27)	0,445	-0,23
Token Test	8,50 (3,76)	8,46 (2,71)	0,953	-0,01
Cubos de Corsi				
Directos	9,76 (3,23)	10,03 (3,38)	0,668	-0,08
Inversos	10,43 (3,14)	10,32 (2,53)	0,855	0,05
Stroop	9,86 (4,07)	8,62 (3,30)	0,185	0,28
Boston Naming Test	5,28 (3,25)	5,55 (3,47)	0,534	-0,08
Fluencia fonética	6,71 (3,04)	6,92 (2,93)	0,458	-0,07
Praxis				
Derecha	14,43 (2,11)	14,17 (2,43)	0,698	0,11
Izquierda	14,43 (2,11)	14,18 (2,43)	0,638	0,10
Grooved Pegboard Test				
Derecha	3,84 (4,81)	5,36 (4,90)	0,041	0,29
Izquierda	4,22 (4,84)	4,61 (4,88)	0,488	-0,08
Torre de Londres	9,75 (2,50)	9,79 (3,12)	0,953	-0,01
MMSE	26,35 (3,29)	26,94 (3,35)	0,133	-0,17

DE: Desviación Estándar. La puntuación de los subtest del RBANS son puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). El resto de tests se expresan en puntuaciones escalares (media: 10, DE: 3). Valor significativo de $p < 0,05$.

Tabla 19. Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes sintomáticos en situación basal (T0) y a los 12 meses de la revascularización (T1): comparación intragrupo

Pruebas	Basal, (T0) media (DE)	12 meses, (T1) media (DE)	Valor de p	Tamaño del efecto d
Memoria inmediata	74,13 (18,67)	75,37 (18,30)	0,919	-0,01
Lista de palabras	18,64 (5,87)	18,44 (6,14)	0,804	-0,01
Memoria de la historia	10,62 (4,70)	10,62 (5,71)	1,00	0,03
Visuoespacial	100,17 (18,22)	100,80 (23,24)	0,828	-0,03
Copia de la figura	17,95 (3,34)	17,23 (3,37)	0,109	0,21
Orientación de líneas	15,66 (2,67)	15,63 (4,42)	0,967	0,00
Lenguaje	90,89 (10,98)	85,37 (14,87)	0,023	-0,42
Denominación	9,46 (0,88)	9,38 (1,06)	0,498	0,08
Fluencia semántica	14,72 (5,36)	12,72 (4,70)	0,014	0,39
Atención	65,94 (17,54)	66,94 (17,25)	0,496	-0,05
Repetición dígitos	6,79 (2,12)	7,05 (2,05)	0,329	-0,12
Clave de números	17,53 (11,42)	16,47 (11,72)	0,173	0,09
Memoria diferida	78,76 (19,65)	77,50 (21,17)	0,632	0,06
Recuerdo lista palabras	2,28 (2,54)	2,51 (2,70)	0,620	-0,08
Reconocimiento palabras	16,90 (2,19)	16,49 (2,48)	0,232	0,17
Recuerdo de la historia	4,74 (3,21)	4,64 (3,38)	0,792	0,03
Recuerdo de la figura	11,23 (4,93)	10,36 (5,84)	0,158	0,16
Trail Making Test				
A	8,25 (3,32)	8,13 (2,95)	0,843	0,05
B	8,44 (3,24)	8,63 (2,98)	0,860	-0,14
Token Test	7,83 (2,71)	8,37 (2,68)	0,302	-0,28
Cubos de Corsi				
Directos	9,11 (2,16)	9,28 (2,43)	0,616	-0,12
Inversos	9,81 (2,88)	9,69 (3,05)	0,777	-0,10
Stroop	9,30 (3,86)	8,81 (3,46)	0,178	0,18
Boston Naming Test	5,76 (3,45)	5,74 (3,57)	0,945	-0,02
Fluencia fonética	6,65 (3,20)	5,97 (3,49)	0,067	0,15
Praxis				
Derecha	13,86 (2,94)	13,51 (3,45)	0,444	0,10
Izquierda	14,00 (2,91)	14,00 (2,94)	1,00	0
Grooved Pegboard Test				
Derecha	3,81 (3,84)	3,78 (4,16)	0,949	-0,02
Izquierda	3,88 (3,50)	3,42 (3,62)	0,467	0,12
Torre de Londres	9,26 (3,20)	8,02 (3,58)	0,090	0,39
MMSE	26,61 (3,74)	26,24 (4,01)	0,341	0,14

DE: Desviación Estandar. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). El resto de tests se expresan en puntuaciones escalares (media: 10, DE: 3). Valor significativo de $p < 0,05$.

3.4.6. Rendimiento cognitivo según el lado intervenido: ACD y ACI

Al comparar los pacientes según el lado intervenido (ACD vs ACI) al año de la revascularización (T1) se observaron diferencias estadísticamente con un peor rendimiento en los pacientes ACI en la Repetición de dígitos ($p = 0,27$) con un tamaño del efecto medio ($d = 0,54$), en el índice de Atención ($p = 0,018$) con un tamaño del efecto medio ($d = 0,61$), en el Trail Making Test-A ($p = 0,013$) con un tamaño del efecto medio ($d = 0,64$), y en fluencia fonética ($p = 0,002$) con un tamaño del efecto grande ($d = 0,83$) (Tabla 20).

En las comparaciones intragrupos (ACD y ACI antes de la cirugía y a los 12 meses, T0 vs. T1), en el grupo ACD se detectó una mejor ejecución al año en el índice Visuoespacial ($p = 0,018$), con un tamaño del efecto pequeño ($d = -0,33$) y una peor ejecución en Stroop ($p = 0,049$), con un tamaño del efecto medio ($d = 0,43$) (Tabla 21).

En el grupo ACI se observó una peor ejecución al año en el índice de Lenguaje ($p = 0,005$) con un tamaño del efecto medio ($d = 0,71$) y en la fluencia semántica ($p = 0,001$) con un tamaño del efecto también medio ($d = 0,55$) (Tabla 22).

Tabla 20. Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes a los 12 meses de la cirugía (T1) según el lado afectado: arteria carótida derecha (ACD) o izquierda (ACI)

Pruebas	ACD media (DE)	ACI media (DE)	Valor de p	Tamaño del efecto <i>d</i>
Memoria inmediata	77,50 (17,60)	72,09 (18,70)	0,220	0,29
Lista de palabras	19,35 (5,51)	17,88 (5,56)	0,271	0,26
Memoria de la historia	10,92 (6,00)	10,24 (5,39)	0,623	0,11
Visuoespacial	106,48 (20,68)	105,80 (21,7)	0,897	0,03
Copia de la figura	18,33 (3,00)	18,18 (2,66)	0,826	0,05
Orientación de líneas	15,78 (4,34)	16,53 (3,28)	0,436	-0,19
Lenguaje	90,14 (14,82)	84,24 (12,47)	0,080	0,40
Denominación	9,41 (1,18)	9,55 (0,71)	0,558	-0,14
Fluencia semántica	14,68 (5,42)	12,45 (4,32)	0,066	0,45
Atención	73,22 (19,42)	62,84 (14,09)	0,018	0,61
Repetición dígitos	7,76 (2,10)	6,69 (1,78)	0,027	0,54
Clave de números	21,91 (15,08)	16,87 (10,06)	0,124	0,39
Memoria diferida	81,28 (19,93)	73,88 (20,06)	0,129	0,37
Recuerdo lista palabras	2,68 (2,81)	1,85 (1,85)	0,148	0,34
Reconocimiento palabras	17,11 (2,17)	16,00 (2,63)	0,058	0,46
Recuerdo de la historia	4,95 (3,37)	4,09 (3,37)	0,294	0,25
Recuerdo de la figura	11,41 (6,11)	10,88 (5,77)	0,713	0,08
Trail Making Test				
A	8,91 (3,71)	6,77 (2,86)	0,013	0,64
B	9,42 (2,57)	7,64 (1,36)	0,070	0,86
Token Test	8,63 (2,57)	8,27 (2,80)	0,602	0,13
Cubos de Corsi				
Directos	9,41 (2,37)	9,88 (3,35)	0,523	-0,16
Inversos	10,09 (2,26)	9,84 (3,30)	0,725	0,08
Stroop	8,85 (2,59)	8,45 (4,14)	0,684	0,11
Boston Naming Test	5,50 (3,59)	5,94 (3,40)	0,605	-0,12
Fluencia fonética	7,58 (3,11)	5,07 (2,87)	0,002	0,83
Praxis				
Derecha	13,38 (3,57)	14,25 (2,32)	0,243	-0,28
Izquierda	13,85 (3,19)	14,32 (2,10)	0,491	-0,17
Grooved Pegboard Test				
Derecha	5,28 (5,20)	3,61 (3,31)	0,174	0,38
Izquierda	4,73 (4,94)	3,95 (3,33)	0,522	0,18
Torre de Londres	8,89 (3,38)	8,85 (2,50)	0,960	-0,13
MMSE	26,46 (4,23)	26,66 (3,03)	0,829	-0,05

DE: Desviación Estandar. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). El resto de tests se expresan en puntuaciones escalares (media: 10, DE: 3). Valor significativo de $p < 0,05$.

Tabla 21. Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes en situación basal (T0) y a los 12 meses (T1): resultados intragrupo para la arteria carótida derecha (ACD)

Pruebas	Basal (T0) media (DE)	12 meses (T1) media (DE)	Valor de p	Tamaño del efecto <i>d</i>
Memoria inmediata	77,44 (15,97)	77,50 (17,60)	0,977	-0,03
Lista de palabras	20,11 (5,18)	19,35 (5,51)	0,270	0,14
Memoria de la historia	11,00 (5,31)	10,92 (6,00)	0,894	0,01
Visuoespacial	101,68 (18,00)	107,91 (19,16)	0,018	-0,33
Copia de la figura	18,06 (3,30)	18,33 (3,00)	0,451	-0,08
Orientación de líneas	15,37 (2,90)	15,97 (4,24)	0,360	-0,11
Lenguaje	91,64 (13,54)	90,14 (14,82)	0,391	0,10
Denominación	9,46 (0,96)	9,41 (1,18)	0,644	0,04
Fluencia semántica	15,41 (6,09)	14,68 (5,42)	0,318	0,12
Atención	74,73 (17,42)	74,80 (19,50)	0,975	0,00
Repetición dígitos	7,51 (2,28)	7,76 (2,10)	0,396	-0,11
Clave de números	22,97 (13,13)	21,22 (15,21)	0,433	0,05
Memoria diferida	78,58 (19,80)	81,28 (19,93)	0,284	-0,13
Recuerdo lista palabras	2,00 (2,27)	2,68 (2,81)	0,136	-0,26
Reconocimiento palabras	16,70 (2,20)	17,11 (2,17)	0,289	-0,18
Recuerdo de la historia	4,95 (3,24)	4,95 (3,37)	1,00	0,00
Recuerdo de la figura	12,49 (5,29)	11,41 (6,11)	0,112	0,18
Trail Making Test				
A	8,65 (3,57)	9,00 (3,73)	0,548	-0,15
B	8,53 (2,43)	9,42 (2,95)	0,231	-0,41
Token Test	8,72 (2,88)	8,63 (2,57)	0,879	-0,11
Cubos de Corsi				
Directos	9,30 (2,68)	9,36 (2,39)	0,902	-0,17
Inversos	10,41 (2,63)	10,09 (2,31)	0,429	-0,24
Stroop	10,11 (3,92)	8,85 (2,59)	0,049	0,43
Boston Naming Test	5,56 (3,68)	5,38 (3,66)	0,689	0,02
Fluencia fonética	7,67 (3,11)	7,67 (3,13)	1,00	0,00
Praxis				
Derecha	13,76 (3,05)	13,38 (3,57)	0,526	0,136
Izquierda	13,91 (3,02)	13,85 (3,19)	0,916	0,039
Grooved Pegboard Test				
Derecha	4,15 (4,70)	4,81 (5,23)	0,327	-0,256
Izquierda	4,35 (4,74)	4,30 (5,08)	0,948	-0,098
Torre de Londres	9,38 (3,32)	8,85 (3,48)	0,531	0,183
MMSE	26,57 (3,62)	26,46 (4,27)	0,758	0,02

DE: Desviación Estandar. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). El resto de tests se expresan en puntuaciones escalares (media: 10, DE: 3). Valor significativo de $p < 0,05$.

Tabla 22. Resultados de la valoración cognitiva de los pacientes en situación basal (T0) y a los 12 meses (T1): resultados intragrupo para la arteria carótida izquierda (ACI)

Variables	Basal (T0) media (DE)	12 meses (T1) media (DE)	Valor de p	Tamaño del efecto <i>d</i>
Memoria inmediata	71,30 (17,51)	72,09 (18,70)	0,768	-0,04
Lista de palabras	18,00 (5,51)	17,88 (5,56)	0,903	0,02
Memoria de la historia	9,97 (4,35)	10,24 (5,39)	0,729	0,05
Visuoespacial	104,84 (18,51)	105,81 (21,7)	0,736	-0,04
Copia de la figura	18,70 (2,12)	18,18 (2,66)	0,266	-0,21
Orientación de líneas	16,37 (2,71)	16,53 (3,28)	0,770	-0,05
Lenguaje	91,61 (7,65)	84,24 (12,47)	0,005	0,71
Denominación	9,67 (0,54)	9,55 (0,71)	0,221	0,19
Fluencia semántica	14,88 (4,44)	12,45 (4,32)	0,001	0,55
Atención	61,60 (14,60)	62,674 (14,30)	0,437	-0,07
Repetición dígitos	6,78 (1,79)	6,69 (1,78)	0,759	0,05
Clave de números	16,37 (10,74)	16,43 (9,93)	0,943	-0,00
Memoria diferida	75,00 (20,53)	73,88 (20,06)	0,697	0,05
Recuerdo lista palabras	2,39 (2,69)	1,85 (1,85)	0,144	0,23
Reconocimiento palabras	16,09 (2,93)	16,00 (2,63)	0,878	0,03
Recuerdo de la historia	4,06 (3,01)	4,09 (3,37)	0,945	-0,09
Recuerdo de la figura	11,30 (5,09)	10,88 (5,77)	0,564	0,07
Trail Making Test				
A	8,14 (3,70)	7,10 (2,63)	0,073	0,32
B	8,40 (3,97)	7,60 (1,43)	0,502	0,26
Token Test	7,45 (4,42)	8,17 (2,80)	0,167	-0,23
Cubos de Corsi				
Directos	9,50 (2,79)	9,88 (3,35)	0,425	-0,12
Inversos	9,75 (3,36)	9,84 (3,30)	0,865	-0,02
Stroop	8,81 (3,89)	8,57 (4,21)	0,704	0,05
Boston Naming Test	5,55 (3,02)	5,94 (3,40)	0,284	-0,12
Fluencia fonética	5,61 (2,79)	4,96 (2,87)	0,136	0,22
Praxis				
Derecha	14,48 (2,01)	14,25 (2,32)	0,613	0,10
Izquierda	14,50 (1,98)	14,32 (2,10)	0,501	0,07
Grooved Pegboard Test				
Derecha	3,40 (3,58)	3,90 (3,62)	0,412	-0,13
Izquierda	3,63 (3,18)	3,47 (3,39)	0,767	0,05
Torre de Londres	9,60(2,39)	8,92 (2,59)	0,171	0,27
MMSE	26,41 (3,25)	26,66 (3,03)	0,570	-0,07

DE: Desviación Estandar. Los subtest del RBANS se expresan en puntuaciones directas. Los índices RBANS se expresan en puntuaciones estándar (media: 100, DE: 15). El resto de tests se expresan en puntuaciones escalares (media: 10, DE: 3). Valor significativo de $p < 0,05$.

4. DISCUSIÓN

La EC de alto grado (>70% de la luz arterial) se considera que es la entidad etiopatogénica del 30% de los ictus isquémicos. La efectividad de la revascularización carotídea, como tratamiento preventivo, está ampliamente reconocida. No obstante, considerando que para la revascularización se aplican técnicas invasivas, y que el objetivo terapéutico es profiláctico, siguen estando en continua evaluación otros beneficios y los riesgos asociados a estos procedimientos. Diversos estudios describen entre sus resultados la relación entre la EC de alto grado y el deterioro cognitivo. Con el fin de contribuir a un conocimiento más detallado de dicha asociación, se efectuaron dos estudios clínicos complementarios. El primero de ellos tenía como principal objetivo comparar la cognición de los pacientes con EC, candidatos a revascularización, pero sin patología neurológica grave, con la de la población general. El segundo estudio, se llevó a cabo con el objetivo de analizar el efecto de la revascularización en el estado cognitivo de los pacientes al cabo de un año de ésta, con el fin de identificar las variables preoperatorias asociadas un mejor resultado cognitivo.

Tal y como se ha descrito en la introducción, el cerebro para llevar a cabo su elevada y continua actividad metabólica requiere un aporte constante de oxígeno y glucosa. Para ello es necesario un flujo sanguíneo de perfusión adecuado que gracias a mecanismos de autoregulación como el cambio de resistencia de los vasos, puede mantenerse constante, a pesar de variaciones en la presión arterial sistémica. Hasta ahora se sospechaba que el estado de

hipoperfusión cerebral crónico secundario a la EC, produce una disfunción metabólica que acaba generando un deterioro cognitivo de difícil detección únicamente mediante pruebas de cribado cognitivo. Los resultados obtenidos en el primer estudio sugieren que los pacientes con EC candidatos a revascularización carotídea, es decir, con EC avanzadas, y sin evidencia de clínica neurológica grave presentan un mayor deterioro cognitivo, al compararlos con la población general. Cuando analizamos a estos pacientes mediante una amplia batería neuropsicológica general, hallamos que las áreas cognitivas con peores puntuaciones eran las de atención, velocidad de procesamiento de la información, memoria verbal, fluencia verbal y capacidad visuoespacial. Estos hallazgos coinciden con los resultados de estudios anteriores en los que se han descrito déficits de memoria verbal y visual, atención (143,154,159,249), función ejecutiva (104,143,154,159,249), habilidades psicomotoras (142,143,154,249), motoras (142,145,154) y de función visuoespacial en grupos de pacientes con EC evaluados previamente a la revascularización.

Sin embargo, en otros estudios no han hallado diferencias en funciones cognitivas al comparar pacientes con EC y sujetos control (170,250). La razón por la que consideramos que los resultados de estos trabajos probablemente no detectaron diferencias, es que incluyeron en el grupo control pacientes en situación de riesgo para presentar EC. En el caso de Aleksic, en el grupo control se incluyeron pacientes con patología vascular periférica (170) y en el de Heyer, pacientes con enfermedad coronaria (250). Considerando que se ha demostrado

que existe una asociación de estas patologías con un elevado grado de gravedad de EC (220,251–254) deducimos que estos pacientes no pueden ser un grupo control adecuado para valorar si existen diferencias en funciones cognitivas entre pacientes con EC y los que no presentan esta patología. Otros estudios (156,161) que tampoco han hallado diferencias antes de la revascularización entre el grupo de pacientes con EC y los sujetos sanos fueron realizados incluyendo como casos únicamente pacientes con EC unilateral, a diferencia de nuestra población de estudio, que incluye pacientes con estenosis tanto de una como de ambas carótidas. Tal y como se ha descrito el sistema vascular colateral cerebral más importante es el generado por el polígono de Willis, que permite desviaciones del caudal sanguíneo hacia las regiones más hipoperfundidas suministrando así un flujo suplementario compensador, limitando el daño por isquemia. Además de esta respuesta compensatoria que es de instauración rápida, existen otras más lentas mediadas tanto por factores metabólicos, como por otros menos conocidos, que también contribuyen a que el cerebro mantenga niveles más estables de circulación (5). Así pues, en los pacientes que padecen EC unilateral, posiblemente el efecto compensador del flujo sanguíneo por parte del resto de la red vascular, puede haber sesgado los resultados hacia una mejoría en las evaluaciones cognitivas.

En cuanto a la importancia del grado de estenosis, tal y como sospechábamos hemos corroborado que el deterioro cognitivo está relacionado con la gravedad de la estenosis, observando un peor rendimiento en aprendizaje

de palabras y su posterior recuerdo, en aquellos pacientes que tenían una EC superior al 70%. Estos resultados coinciden con los descritos por otros autores como Bossema (104) o Balucani (255). En este último trabajo se demuestra que los sujetos con EC bilateral sin sintomatología neurológica presentaban un peor rendimiento cognitivo que aquellos pacientes, también asintomáticos, que presentaban una EC unilateral, sugiriendo que debe existir una relación entre el grado de estenosis y el rendimiento cognitivo debido al déficit hemodinámico originado por la propia estenosis. En relación a ello, se han desarrollado estudios que hacen referencia a la importancia de la gravedad de la estenosis en el pronóstico cognitivo tras la revascularización carotídea. En estos trabajos, se describe una mejoría cognitiva mayor en tareas de memoria, en el grupo de sujetos que presentaban un mayor grado de estenosis (256,257). Sin embargo, en otro estudio (249), efectuado en la misma década, no se observó dicha relación. Cabe señalar que, de nuevo, las diferencias metodológicas en la selección de la muestra, posiblemente sean la causa de la heterogeneidad en los resultados. Disponer de una muestra más amplia y homogénea, al tiempo que controlar los factores de confusión (estenosis contralateral, estado del sistema vascular colateral, clínica neurológica y factores de riesgo vascular), podría aportar una mayor consistencia a los resultados.

Durante el desarrollo de la primera fase de diseño del estudio, parecía lógico suponer que el grado de deterioro cognitivo probablemente sería mayor en aquellos pacientes con sintomatología neurológica leve que en los pacientes

asintomáticos, pero estas diferencias no se han detectado en nuestro primer estudio, siendo el estado cognitivo de los dos grupos de pacientes (asintomáticos vs AIT) similar. Nuestros resultados sugieren que la presencia de patología neurológica menor no condiciona diferencias respecto a otros pacientes en cuanto a la cognición basal, tal y como reflejan algunos trabajos previos (145,154,165,168,223,242,273). Bossema (104), por su parte, en la comparación que realizó entre un subgrupo de pacientes sintomáticos con patología retiniana, y/o patología hemisférica, y un grupo de pacientes asintomáticos, entre los que se encontraban pacientes ya revascularizados con anterioridad, describió diferencias cognitivas, pero únicamente en tres de los 17 subtest evaluados (repetición de dígitos, reconocimiento visual y fluencia verbal). En este mismo estudio, cabe destacar también el hecho que el grupo de pacientes asintomáticos obtuvieron mejores puntuaciones, aunque de manera no significativa, en algunos de los subtests (orientación de líneas y memoria de trabajo verbal), que las obtenidas por los sujetos sanos. Los autores del trabajo no aportaron mayor información sobre este hallazgo. El debate sigue abierto, puesto por otro lado, se han desarrollado otros estudios en los que se han descrito diferencias cognitivas prerescvascularización en función de la presencia o no de patología neurológica (142,144,162,230). Es posible que el análisis de algunos datos no registrados en estos estudios, tales como el territorio afectado, la presencia de secuelas neurológicas o el tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la valoración cognitiva, hubieran permitido explicar las diferencias entre los resultados de los estudios. Lo más adecuado quizás sería estudiar de forma

detallada a los pacientes asintomáticos y sintomáticos con clínica menor (AIT y clínica no hemisférica) y en una segunda fase, incluir pacientes con AVC por su mayor complejidad. Considerando nuestros resultados, que apuntan a que presencia o ausencia de patología neurológica menor no parece influir de manera significativa en el rendimiento cognitivo basal, creemos que es importante estudiar cognitivamente a todos los pacientes con EC, independientemente de su sintomatología neurológica.

Algunos trabajos han atribuido el deterioro cognitivo en sujetos con EC a la presencia de infartos silentes, alteraciones en la sustancia blanca (258–260), o estrechamiento/bloqueo del circuito vertebro basilar (261). Nuestros hallazgos irían en cierto modo, en contra de esta hipótesis, puesto que a pesar de que estos factores no fueron evaluados de manera precisa en nuestro primer estudio, sí que se excluyeron a los pacientes con presencia de lesiones cerebrovasculares de gran calibre detectadas mediante la realización de la prueba de neuroimagen. Otros autores que estudian el deterioro cognitivo en pacientes con EC también contemplan la posibilidad de que la redistribución sanguínea en el polígono de Willis pueda ser un mecanismo de compensación que empiece a actuar desde antes de la intervención quirúrgica. Según algunos autores, incluso, los cambios de flujo en pacientes con estenosis unilateral de alto grado asintomáticos, podría preceder a la aparición de los síntomas clínicos (262), mejorando y compensando las diferencias de flujo sanguíneo entre la carótida estenosada y no estenosada (263).

Teniendo en cuenta la existencia de importantes discrepancias en cuanto a cómo condiciona la presencia de patología neurológica grave (AVC) al resultado cognitivo de los pacientes tras la revascularización, consideramos necesario incluir pacientes con sintomatología neurológica en nuestro segundo estudio. En la valoración postintervención, aparecen algunas diferencias entre los pacientes con sintomatología neurológica y los pacientes sin sintomatología. Los pacientes considerados sintomáticos muestran a los 12 meses un peor rendimiento en función visuoespacial y planificación motora que los pacientes asintomáticos. Cuando se analizan los dos grupos de manera individual se observó, además, que los pacientes sintomáticos presentaban un deterioro postintervención en lenguaje. Tanto nuestros resultados, como los de otros trabajos, donde los pacientes sintomáticos mostraban peores resultados en medidas del hemisferio izquierdo, en comparación con los pacientes asintomáticos, apuntan en la dirección de señalar que esta diferencia se genera como consecuencia de que los pacientes sintomáticos, tienen una mayor carga de sufrimiento isquémico cerebral que los pacientes asintomáticos, y por tanto, un mayor riesgo de deterioro cognitivo (144). En contraposición, otros autores postulan que los pacientes con patología más grave, debido a la baja reserva funcional, son los que suelen beneficiarse de forma más significativa de la revascularización (160). Puesto que, en la mayoría de trabajos, o se comparan pacientes sintomáticos entre sí, AVC versus AIT, o sujetos asintomáticos versus AIT, resulta difícil, a día de hoy poder discernir conclusiones firmes sobre la diferencia entre pacientes sintomáticos neurológicamente, respecto a los

pacientes asintomáticos. Probablemente para obtener más información, se deberían realizar nuevos estudios en los que se compare el rendimiento postintervención entre ambos grupos de pacientes, sintomáticos (AIT y AVC) y asintomáticos.

Al analizar el valor de la lateralidad, cuando comparamos el rendimiento cognitivo de los pacientes con EC derecha respecto a los pacientes con EC izquierda, los datos neuropsicológicos que obtuvimos en el primer estudio no reflejaron diferencias significativas, coincidiendo con los resultados de trabajos anteriores (104,155,171). Al igual que estos estudios al comparar cada grupo (afectación ACD o ACI) con el control, observamos un mayor deterioro cognitivo en el subgrupo de pacientes con ACI, por lo que corroboramos un mayor riesgo de progresión de los déficits cognitivos, en pacientes con estenosis de la arteria izquierda (107,264,265). Es importante señalar que la mayoría de trabajos que estudian la lateralidad se han centrado en el estudio de los efectos de la misma tras una EAC, sugiriendo que el aumento del flujo sanguíneo es más beneficioso para el lado ipsilateral intervenido y las funciones cognitivas que dependen de éste (21,151,153,155,216,218). No obstante, hay que señalar que se han obtenido resultados heterogéneos en favor y en contra de dicha suposición (21,217,218,224,266,267). Nuestro estudio, a través de la valoración de las funciones cognitivas preintervención y las diferencias entre los grupos ACD y ACI, contribuiría a apoyar algunas premisas dándoles solidez, puesto que hasta ahora se consideraban sólo sugerencias.

En nuestro segundo estudio, tal y como se sugiere en trabajos anteriores (264,265,268,269), el grupo de pacientes con patología carotídea izquierda muestra un menor rendimiento basal en tareas cognitivas de implicación frontal, respecto al grupo de pacientes con EC derecha. De manera acorde con los resultados al año de ser intervenidos y en consonancia con trabajos previos (151,171,270), las valoraciones cognitivas se mantuvieron significativamente más bajas en los pacientes con EC en ACI, manteniéndose el déficit en ese mismo dominio, pero en mayor grado. Según algunos autores el mayor deterioro cognitivo observado en los pacientes con episodios isquémicos cerebrovasculares que involucran el territorio vascular carotídeo izquierdo, están asociados a su vez con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y a un aumento en la probabilidad de sufrir demencia vascular (269,271,272). Cuando comparamos las diferencias intragrupo entre la valoración basal y al año, los pacientes con estenosis de ACI mantienen su tendencia a la baja, mientras que en la valoración del grupo con EC de ACD, observamos que mejoran en algún aspecto, como por ejemplo en las puntuaciones en capacidad visuoespacial. Esta mejoría podría deberse a la hipótesis que postulan diversos estudios que defiende que el restablecimiento del flujo sanguíneo al cerebro es más beneficioso en las funciones cognitivas mediadas por el hemisferio ipsilateral al lado de la cirugía en comparación con las que dependen del lado contralateral (151,216), aunque es cierto, por otro lado que sobre este tema se describen una gran variabilidad de resultados (21,138,145,153,155,213,217–220,224).

La literatura científica describe que los factores de riesgo vascular se relacionan con el deterioro cognitivo (273–276) y que lo hacen de manera compleja, puesto que se asocian tanto a haber padecido un AVC, por diferentes mecanismos etiopatogénicos, como con la propia EC (273–276). Respecto a la relación entre los factores de riesgo vascular y el deterioro cognitivo en nuestro trabajo, hemos hallado mayores dificultades en la capacidad de aprendizaje en el grupo de pacientes con dislipemia. Dichos resultados concuerdan con el trabajo del grupo de Teunissen (277) que muestran una relación inversa entre los niveles de colesterol y las puntuaciones en pruebas de memoria. En cuanto al grupo de pacientes con HTA, detectamos que presentan un peor rendimiento en denominación visuoverbal, hallazgo que no se describe específicamente en estudios anteriores, aunque sí que alguno reseña un mayor deterioro cognitivo en el que se destaca déficits especialmente en memoria, atención y funciones ejecutivas (278–281). A diferencia de otros factores de riesgo vascular, la DM en los pacientes con patología carotídea no parece marcar una diferencia en cuanto a su rendimiento cognitivo. Estos resultados no coinciden con los obtenidos en estudios previos en los que se analiza población diabética general consistentes con tesis emergentes sobre como la DM tiene un impacto en estructuras cerebrales relacionadas con la memoria (278,282–284). Así pues, en general, nuestros datos apoyan la hipótesis de que algunos de los factores de riesgo vascular podrían intervenir en las funciones cognitivas de los pacientes con EC así como corroborar la afirmación de que es posible que los efectos combinados de determinados FRV pueden acelerar el proceso de deterioro cognitivo.

Posiblemente se deberían considerar futuros estudios, de mayor tamaño muestral, que los confirmaran.

Considerando el aumento progresivo de la esperanza de vida de la población actual, parece lógico deducir el incremento de población con EC. Teniendo en cuenta la magnitud creciente de esta entidad patológica, sería importante una correcta definición del trastorno cognitivo que genera, así como su potencial mejoría tras la revascularización. Con los resultados obtenidos en nuestro primer estudio, se pone en evidencia que los pacientes con EC grave presentan un estado cognitivo basal inferior respecto a la población general de la misma edad, sexo y nivel educativo, estando asociado al grado de EC y a la presencia de factores de riesgo vascular. La revascularización como tratamiento preventivo de eventos cerebrovasculares en los pacientes que ya han padecido alguno previo, está ampliamente reconocido en la literatura, no siendo tan conocido el impacto que esta intervención tiene sobre la cognición de estos pacientes. El objetivo del segundo estudio fue determinar las variables clínicas que se relacionaban con un buen rendimiento cognitivo, con la finalidad de definir el perfil de pacientes con EC que desarrollarían una mejor respuesta cognitiva al tratamiento. Incluimos en el estudio pacientes revascularizados mediante ambas técnicas vasculares, EAC y ACS, debido a que la gran mayoría de estudios revisados no mostraron diferencias significativas a nivel cognitivo entre ambos procedimientos (183,189,231). En el análisis de las características clínicas de los pacientes catalogados como “respondedores” cognitivamente, se observó que la

edad fue un factor predictor de respuesta positiva, aquellos pacientes de menor edad fueron los que obtuvieron una respuesta más favorable. En trabajos anteriores se ha descrito que los pacientes de más de 75 años ven incrementado en un 36% el riesgo de desarrollar un AVC o fallecer tras EAC (139,175,285). Así mismo, nuestros resultados sugieren que la presencia de atrofia subcortical y/o corticosubcortical, así como la existencia de lesiones de pequeño vaso en sustancia blanca y periventriculares, son variables clínicas preintervención que predicen una peor respuesta cognitiva al tratamiento de revascularización a los 12 meses. Estos hallazgos apoyan la hipótesis defendida por diversos autores de que la hipoperfusión cerebral asociada a la estenosis de la carótida interna, produce una mayor carga de sufrimiento isquémico cerebral, comportando anomalías estructurales del cerebro y en consecuencia incrementándose el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (229,286).

Dentro de nuestros objetivos, quisimos estudiar la evolución del estado cognitivo de los pacientes revascularizados al cabo de un año de la intervención. Los resultados obtenidos mediante una batería neuropsicológica mostraron que el estado cognitivo se mantiene globalmente estable. Tan solo el lenguaje muestra un ligero empeoramiento a los 12 meses de la revascularización, tal y como ya se ha descrito en otros trabajos (152,156,162,165,166,169,182). Aquellos estudios en los que hallan o una mejoría cognitiva (151,155,160,161,166,172) o un empeoramiento (142,144,250) en la cognición global tras la intervención, son únicamente en los análisis en los que la

evaluación cognitiva tras la revascularización se ha realizado de manera más temprana, entre 1 y 3 meses del procedimiento. Es importante tener en cuenta que, diferentes trabajos apoyan la recomendación de realizar la valoración neuropsicológica a más largo plazo, para evitar así factores de confusión como el efecto residual de la anestesia, la alteración del estado de ánimo tras una intervención quirúrgica compleja o el efecto del aprendizaje de las pruebas, que se evidencia cuando se presenta una tarea que previamente le fue aplicada al sujeto y donde este obtiene mejor rendimiento (182).

Considerando los resultados obtenidos en nuestro estudio, de todas las variables del perfil cognitivo estudiadas como posibles predictoras de una buena respuesta cognitiva al tratamiento quirúrgico, tan solo la capacidad visuoespacial, podría ser valorada como con suficiente poder predictivo para poder ser incluida en un algoritmo de decisión terapéutica, puesto que parece ser que una baja puntuación en los test de capacidad visuoespacial predicen una mala respuesta al tratamiento de revascularización. Por otra parte, el perfil cognitivo obtenido por los pacientes considerados como buenos respondedores en nuestro estudio, es decir aquellos pacientes que mejoran en ≥ 1 DE en ≥ 2 pruebas es concordante con lo que hasta ahora se ha descrito por parte de otros estudios; los pacientes que respondieron cognitivamente de forma significativa a la revascularización obtuvieron mejorías sobre todo en lenguaje y la capacidad atencional, así como en tareas prácticas.

Nuestros resultados señalan que, aunque no se observan cambios cognitivos significativos a nivel global a los 12 meses de la revascularización carotídea, parece que algunas características como la afectación carotídea izquierda, la alteración de la neuroimagen o la edad avanzada, predicen una peor evolución a nivel cognitivo, sobre todo en las tareas relacionadas con la atención y el lenguaje. Así pues, podemos afirmar que no parece que la revascularización empeore las funciones neurocognitivas, y que podría proporcionar un estado de protección frente al deterioro cognitivo, en individuos de edad avanzada tanto sintomáticos como asintomáticos.

Creemos que se podrían tener en cuenta estos resultados para hacer más precisos los algoritmos de decisión terapéutica en la EC, considerando que facilitarían una mejor identificación de los pacientes que más se beneficiarían de las técnicas de revascularización.

Ampliar este estudio a otros hospitales, alcanzando tamaños de muestra más grandes probablemente ayudaría a confirmar nuestros resultados.

Los resultados de este trabajo deben ser interpretados teniendo en cuenta ciertas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra, que, si hubiera sido mayor, probablemente podría haber aumentado la potencia estadística y reducido los errores tipo II. Además, podría haber facilitado una mayor sensibilidad para la detección de las diferencias entre los subgrupos analizados, presencia o ausencia de sintomatología neurológica e implicación cognitiva del lado estenosado (ACD o ACI). Para mejorar la calidad de los datos del primer estudio, se podría haber realizado una ecografía de TSA a los sujetos del grupo control, así como una prueba de neuroimagen que hubiera ofrecido información estructural del estado cerebral. De este modo, podríamos haber comparado los casos, con población que, con mayor seguridad, sabríamos que no padece patología carotídea ni cerebral. En el grupo de casos se disponía de una prueba de neuroimagen cerebral, pero únicamente se utilizó para valorar lesiones compatibles con AVC. Un análisis más exhaustivo de estas pruebas de imagen, podría haber aportado datos que mejoraran la calidad de los resultados. Así mismo, en el segundo estudio la presencia de datos de neuroimagen después de la revascularización carotídea hubieran sido útil para complementar la información hallada dado mayor solidez a los resultados obtenidos. Así mismo, en el primer estudio el grupo control fue emparejado con el grupo de casos según las variables demográficas de edad, sexo, escolaridad y dominancia manual, pero no fue emparejado según FRV, número de factores y tiempo de evolución. Ajustar las parejas según estas variables, hubiera sido adecuado para poder analizar de manera más exhaustiva la relación entre dichos factores, la EC y el

estado cognitivo. En el primer estudio, nos planteamos si una evaluación más amplia de las funciones ejecutivas hubiera podido aportar resultados más detallados, aunque se consideró que la batería neuropsicológica utilizada era adecuada por diferentes motivos, por su brevedad y simplicidad de aplicación, por haber sido ampliamente utilizada en la práctica clínica y en investigación como prueba de suficiente calidad para la evaluación de nuestros objetivos y para poder comparar nuestros resultados con los de otros trabajos que evalúen pacientes con EC. Finalmente, en esta tesis la ausencia de grupo control en el segundo estudio ha supuesto una limitación relevante. Durante la fase de diseño del estudio, cuando se valoró esta posibilidad en el equipo multidisciplinar de tratamiento de la EC del Hospital Universitari Mútua Terrassa, se consideró que el grupo control más adecuado podría ser el de los pacientes con EC que cumplieran criterios de indicación de revascularización, pero que la rechazaran. Los componentes del servicio de cirugía vascular y endovascular aportaron que su índice de rechazo de las técnicas de revascularización es muy bajo, aproximadamente del 3%, por lo que el reclutamiento hubiera sido lento y prácticamente inviable en un período de tiempo razonable.

5. CONCLUSIONES

Los pacientes con EC grave sin sintomatología cerebrovascular importante ni demencia que tienen indicación de tratamiento revascularizador, presentan déficits cognitivos en atención, velocidad de procesamiento de la información, memoria verbal, fluencia verbal y capacidad visuoconstructiva.

Estos pacientes presentan un mayor riesgo de deterioro cognitivo que los sujetos de la población general de la misma edad, sexo y nivel educativo.

El nivel de deterioro cognitivo de los pacientes con EC muestra una relación con la gravedad de la estenosis, hallándose un peor rendimiento en los que padecen una oclusión bilateral superior al 70% en el aprendizaje de palabras y su posterior recuerdo.

El único factor de riesgo vascular identificado como asociado al deterioro cognitivo de los pacientes con EC fue la dislipemia.

Las variables preoperatorias relacionadas con un mejor resultado cognitivo post-revascularización fueron una menor edad, la ausencia de sintomatología neurológica previa y la no detección en las pruebas de neuroimagen de atrofia cerebral y lesiones de pequeño vaso.

El perfil cognitivo de los pacientes no se modifica de manera significativa tras la revascularización, aunque observamos un ligero empeoramiento en el lenguaje.

Los pacientes sintomáticos, con patología neurológica (AIT o AVC), obtienen peores resultados cognitivos a los 12 meses de la revascularización en capacidad visoespacial y planificación motora.

Los pacientes revascularizados del lado izquierdo obtienen peores resultados cognitivos a los 12 meses de la revascularización en atención, tanto verbal como visual y fluencia fonética.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Patestas M, Gartner LP. *A Textbook of Neuroanatomy*. Oxford: Blackwell, 2006.
2. Aines DE. *Neuroanatomy: An Atlas of Structures, Sections, and Systems*, 5th Ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.
3. Liebeskind DS, Caplan LR. Intracranial Arteries - Anatomy and Collaterals. *Front Neurol Neurosci*. 2016;40:1–20.
4. Krings T, Mandell DM, Kiehl TR, Geibprasert S, Tymianski M, Alvarez H, et al. Intracranial aneurysms: from vessel wall pathology to therapeutic approach. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(10):547–59.
5. Romero JR, Pikula A, Nguyen TN, Nien YL, Norbash A, Babikian VL. Cerebral collateral circulation in carotid artery disease. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(4):279–88.
6. Ashrafian H. Anatomically specific clinical examination of the carotid arterial tree. *Anat Sci Int*. 2007;82(1):16–23.
7. Loscalzo J. *Harrison's Cardiovascular Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2010.
8. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic Stroke Subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*. 1999;30(12):2513–6.
9. Calvet D, Mas J-L. Recent advances in carotid angioplasty and stenting. *Int J Stroke*. 2016;11(1):19–27.
10. 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(6):1294–7.
11. Simmons A, Steffen K, Sanders S. Medical therapy for peripheral arterial disease. *Curr Opin Cardiol*. 2012;27(6):592–7.
12. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650–6.
13. McGill HC, Herderick EE, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Atherosclerosis in youth. *Minerva Pediatr*. 2002;54(5):437–47.
14. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada Ka, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in Asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103(22):2705–10.
15. Tavel ME, Bates JR. The cervical bruit: sound spectral analysis related to severity of carotid arterial disease. *Clin Cardiol*. 2006;29:462–5.
16. Rea T. The role of carotid bruit in screening for carotid stenosis. *Ann Intern Med*.

- 1997;127(8 pt):1657–8.
17. Wardlaw JM, Lewis S. Carotid stenosis measurement on colour Doppler ultrasound: agreement of ECST, NASCET and CCA methods applied to ultrasound with intra-arterial angiographic stenosis measurement. *Eur J Radiol.* 2005;56(2):205–11.
 18. Mitra D, Connolly D, Jenkins S, English P, Birchall D, Mandel C, et al. Comparison of image quality, diagnostic confidence and interobserver variability in contrast enhanced MR angiography and 2D time of flight angiography in evaluation of carotid stenosis. *Br J Radiol.* 2006;79(939):201–7.
 19. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J.* 2002;144(5):753–9.
 20. Wojak JC, Abruzzo TA, Bello JA, Blackham KA, Hirsch JA, Jayaraman M V, et al. Quality improvement Guidelines for Adult Diagnostic Cervicocerebral Angiography: update cooperative study between the Society of Interventional Radiology (SIR), American Society of Neuroradiology (ASNR), and Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS). *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(11):1596–608.
 21. Bornstein RA, Benoit BG, Trites RL. Neuropsychological changes following carotid endarterectomy. *Can J Neurol Sci.* 1981;8(2):127–32.
 22. Gandolfo C, Del Sette M, Finocchi C, Calautti C, Loeb C. Internal borderzone infarction in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1998;8(5):255–8.
 23. Del Sette M, Eliasziw M, Streifler JY, Hachinski VC, Fox AJ, Barnett HJ. Internal borderzone infarction: a marker for severe stenosis in patients with symptomatic internal carotid artery disease. For the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy (NASCET) Group. *Stroke.* 2000;31(3):631–6.
 24. Kumral E, Bayülkem G, Sağcan A. Mechanisms of single and multiple borderzone infarct: transcranial Doppler ultrasound/magnetic resonance imaging correlates. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17(4):287–95.
 25. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke.* 2001;32(11):2559–66.
 26. Mead GE, Murray H, Farrell A, O'Neill PA, McCollum CN. Pilot study of carotid surgery for acute stroke. *Br J Surg.* 1997;84(7):990–2.
 27. Palm F, Kleemann T, Dos Santos M, Urbanek C, Buggle F, Safer A, et al. Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS2, CHA2DS2-VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for

- preventive measures. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):117–23.
28. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2014;9(1):6–18.
 29. Gil Nuñez A. Enfermedad carotídea de origen aterotrombótico: hacia un consenso en la prevención. *Neurología*. 2004;19(4):193–212.
 30. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439–48.
 31. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1713–6.
 32. Marshall RS, Festa JR, Cheung YK, Chen R, Pavol MA, Derdeyn CP, et al. Cerebral hemodynamics and cognitive impairment: Baseline data from the RECON trial. *Neurology*. 2012;78(4):250–5.
 33. Kaiboriboon K, Piriyaawat P, Selhorst JB. Light-induced amaurosis fugax. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):674–6.
 34. Pessin MS, Hinton RC, Davis KR, Duncan GW, Roberson GH, Ackerman RH, et al. Mechanisms of acute carotid stroke. *Ann Neurol*. 1979;6(3):245–52.
 35. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Clinical significance of carotid bruits: an innocent finding or a useful warning sign?. *Neurol Res*. 2008;30(5):523–30.
 36. Chambers BR, Norris JW. Outcome in Patients with Asymptomatic Neck Bruits. *N Engl J Med*. 1986;315(14):860–5.
 37. Heyman A, Wilkinson WE, Heyden S, Helms MJ, Bartel AG, Karp HR, et al. Risk of Stroke in asymptomatic persons with cervical arterial bruits. *N Engl J Med*. 1980;302(15):838–41.
 38. Meissner I, Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *JAMA*. 1987;258(19):2704–7.
 39. Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, Maggiano R. Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 1996;23(4):645–9.
 40. Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:437–50.
 41. 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(7):2160–236.
 42. Jayasooriya G, Thapar A, Shalhoub J, Davies AH. Silent cerebral events in asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2011;54(1):227–36.

43. Romero JR, Beiser A, Seshadri S, Benjamin EJ, Polak JF, Vasan RS, et al. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: The Framingham Study. *Stroke*. 2009;40(5):1590–6.
44. Auperin A, Berr C, Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Ruelland I, Ducimetiere P, et al. Ultrasonographic assessment of carotid wall characteristics and cognitive functions in a community sample of 59- to 71-year-olds. The EVA Study Group. *Stroke*. 1996;27(8):1290–5.
45. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, Shahar E, Knopman DS, McGovern PG, et al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults. *Gerontology*. 1998;44(2):95–105.
46. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
47. Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen E a., Bonna KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. *Neurology*. 2004;62(5): 695–701.
48. De La Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012;2012:367516.
49. Marshall RS. Effects of altered cerebral hemodynamics on cognitive function. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):633–42.
50. Miki K, Ishibashi S, Sun L, Xu H, Ohashi W, Kuroiwa T, et al. Intensity of chronic cerebral hypoperfusion determines white/gray matter injury and cognitive/motor dysfunction in mice. *J Neurosci Res*. 2009;87(5):1270–81.
51. Tsuchiya M, Sako K, Yura S, Yonemasu Y. Cerebral blood flow and histopathological changes following permanent bilateral carotid artery ligation in Wistar rats. *Exp Brain Res*. 1992;89(1):87–92.
52. Choi BR, Lee SR, Han JS, Woo SK, Kim KM, Choi DH, et al. Synergistic memory impairment through the interaction of chronic cerebral hypoperfusion and amyloid toxicity in a rat model. *Stroke*. 2011;42(9):2595–604.
53. Reimer MM, McQueen J, Searcy L, Scullion G, Zonta B, Desmazieres A, et al. Rapid disruption of axon-glia integrity in response to mild cerebral hypoperfusion. *J Neurosci*. 2011;31(49):18185–94.
54. Watanabe T, Zhang N, Liu M, Tanaka R, Mizuno Y, Urabe T. Cilostazol protects against brain white matter damage and cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*. 2006;37(6):1539–45.
55. McQueen J, Reimer MM, Holland PR, Manso Y, McLaughlin M, Fowler JH, et al. Restoration of oligodendrocyte pools in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion.

- PLoS One. 2014;9(2):e87227.
56. Miyamoto N, Pham LDD, Hayakawa K, Matsuzaki T, Seo JH, Magnain C, et al. Age-related decline in oligodendrogenesis retards white matter repair in mice. *Stroke*. 2013;44(9):2573–8.
 57. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002;1(7):426–36.
 58. Norrving B. Evolving concept of small vessel disease through advanced brain imaging. *J Stroke*. 2015;17(2):94–100.
 59. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1994;44(7):1246–52.
 60. Bigler ED, Lowry CM, Kerr B, Tate DF, Hessel CD, Earl HD, et al. Role of white matter lesions, cerebral atrophy, and APOE on cognition in older persons with and without dementia: the Cache County, Utah, study of memory and aging. *Neuropsychology*. 2003;17(3):339–52.
 61. Gunning-Dixon FM, Raz N. Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study. *Neuropsychologia*. 2003;41(14):1929–41.
 62. Burton EJ, Kenny RA, O'Brien J, Stephens S, Bradbury M, Rowan E, et al. White matter hyperintensities are associated with impairment of memory, attention, and global cognitive performance in older stroke patients. *Stroke*. 2004;35(6):1270–5.
 63. Prins ND, Van Dijk EJ, Den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*. 2005;128(9):2034–41.
 64. Au R, Massaro JM, Wolf PA, Young ME, Beiser A, Seshadri S, et al. Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006;63(2):246–50.
 65. Nordahl CW, Ranganath C, Yonelinas AP, Decarli C, Fletcher E, Jagust WJ. White matter changes compromise prefrontal cortex function in healthy elderly individuals. *J Cogn Neurosci*. 2006;18(3):418–29.
 66. Roh JH, Lee J-H. Recent updates on subcortical ischemic vascular dementia. *J Stroke*. 2014;16(1):18–26.
 67. Brott T, Tomsick T, Feinberg W, Johnson C, Biller J, Broderick J, et al. Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke*. 1994;25(6):1122–9.

68. Spangler KM, Challa VR, Moody DM, Bell MA. Arteriolar tortuosity of the white matter in aging and hypertension. A microradiographic study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1994;53(1):22–6.
69. Orlandi G, Parenti G, Bertolucci A, Murri L. Silent cerebral microembolism in asymptomatic and symptomatic carotid artery stenoses of low and high degree. *Eur Neurol.* 1997;38(1):39–43.
70. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003;348(13):1215–22.
71. Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: The invisible lesions. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):272–82.
72. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke.* 2011;42(3):722–7.
73. Deramecourt V, Slade JY, Oakley AE, Perry RH, Ince PG, Maurage CA, et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology.* 2012;78(14):1043–50.
74. Westover MB, Bianchi MT, Yang C, Schneider JA, Greenberg SM. Estimating cerebral microinfarct burden from autopsy samples. *Neurology.* 2013;80(15):1365–9.
75. Sarti C, Pantoni L, Bartolini L, Inzitari D. Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: What can be learned from experimental models. *J Neurol Sci.* 2002;203-204:263–6.
76. Xi Y, Wang M, Zhang W, Bai M, Du Y, Zhang Z, et al. Neuronal damage, central cholinergic dysfunction and oxidative damage correlate with cognitive deficits in rats with chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Learn Mem.* 2014;109:7–19.
77. Cechetti F, Pagnussat AS, Worm P V, Elsner VR, Ben J, da Costa MS, et al. Chronic brain hypoperfusion causes early glial activation and neuronal death, and subsequent long-term memory impairment. *Brain Res Bull.* 2012;87(1):109–16.
78. Yang Q, Wang X, Cui J, Wang P, Xiong M, Jia C, et al. Bidirectional regulation of angiogenesis and miR-18a expression by PNS in the mouse model of tumor complicated by myocardial ischemia. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:183.
79. Oldendorf WH. Trophic changes in the arteries at the base of the rat brain in response to bilateral common carotid ligation. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1989;48(5):534–47.
80. Taguchi Y, Takashima S, Sasahara E, Inoue H, Ohtani O. Morphological changes in capillaries in the ischemic brain in Wistar rats. *Arch Histol Cytol.* 2004;67(3):253–61.
81. Jing Z, Shi C, Zhu L, Xiang Y, Chen P, Xiong Z, et al. Chronic cerebral hypoperfusion

- induces vascular plasticity and hemodynamics but also neuronal degeneration and cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(8):1249–59.
82. Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, Schoch H, Euler M, Petit E, et al. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. *Am J Pathol.* 2000;156(3):965–76.
 83. Rodriguez-Perez AI, Dominguez-Meijide A, Lanciego JL, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Dopaminergic degeneration is enhanced by chronic brain hypoperfusion and inhibited by angiotensin receptor blockage. *Age.* 2013;35(5):1675–90.
 84. Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, Matsuo A, Lin JX, Ihara M, et al. Axonal damage and demyelination in the white matter after chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Brain Res.* 2002;924(1):63–70.
 85. Odano I, Miyashita K, Minoshima S, Nakajima T, Fujita M, Takahashi N, et al. A potential use of a 123I-labelled benzodiazepine receptor antagonist as a predictor of neuronal cell viability: comparisons with 14C-labelled 2-deoxyglucose autoradiography and histopathological examination. *Nucl Med Commun.* 1995;16(6):443–6.
 86. De la Torre JC, Fortin T, Park GAS, Pappas BA, Richard MT. Brain blood flow restoration “rescues” chronically damaged rat CA1 neurons. *Brain Res.* 1993;623(1):6–15.
 87. Tsuda Y, Yamada K, Hayakawa T, Ayada Y, Kawasaki S, Matsuo H. Cortical blood flow and cognition after extracranial-intracranial bypass in a patient with severe carotid occlusive lesions - A three-year follow-up study. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;129(3–4):198–204.
 88. Almeida OP, Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. *Intern Med J.* 2001;31(5):290–5.
 89. Zuccalà G, Onder G, Pedone C, Carosella L, Pahor M, Bernabei R, et al. Hypotension and cognitive impairment: Selective association in patients with heart failure. *Neurology.* 2001;57(11):1986–92.
 90. Zuccala G, Pedone C, Cesari M, Onder G, Pahor M, Marzetti E, et al. The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *Am J Med.* 2003;115(2):97–103.
 91. Nishio K, Ihara M, Yamasaki N, Kalaria RN, Maki T, Fujita Y, et al. A mouse model characterizing features of vascular dementia with hippocampal atrophy. *Stroke.* 2010;41(6):1278–84.
 92. Shibata M, Ohtani R, Ihara M, Tomimoto H. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke.* 2004;35(11):2598–603.

93. Sasoh M, Ogasawara K, Kuroda K, Okuguchi T, Terasaki K, Yamadate K, et al. Effects of EC-IC bypass surgery on cognitive impairment in patients with hemodynamic cerebral ischemia. *Surg Neurol.* 2003;59(6):455–60.
94. Okamoto Y, Yamamoto T, Kalaria RN, Senzaki H, Maki T, Hase Y, et al. Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts. *Acta Neuropathol.* 2012;123(3):381–94.
95. Cavalieri M, Schmidt R. New development in diagnosis of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2010;299(1–2):11–4.
96. Ohta H, Nishikawa H, Kimura H, Anayama H, Miyamoto M. Chronic cerebral hypoperfusion by permanent internal carotid ligation produces learning impairment without brain damage in rats. *Neuroscience.* 1997;79(4):1039–50.
97. Marshall RS, Lazar RM, Pile-Spellman J, Young WL, Duong DH, Joshi S, et al. Recovery of brain function during induced cerebral hypoperfusion. *Brain.* 2001;124(6):1208–17.
98. Fisher M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke.* 1997;28(4):866–72.
99. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(5):695–9.
100. Buratti L, Balucani C, Viticchi G, Falsetti L, Altamura C, Avitabile E, et al. Cognitive deterioration in bilateral asymptomatic severe carotid stenosis. *Stroke.* 2014;45(7):2072–7.
101. Yan Y, Yuan Y, Liang L, Chen T, Shen Y, Zhong C. Influence of carotid artery stenting on cognition of elderly patients with severe stenosis of the internal carotid artery. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2014;20:1461–8.
102. Carta MG, Lecca ME, Saba L, Sanfilippo R, Pintus E, Cadoni M, et al. Patients with carotid atherosclerosis who underwent or did not undergo carotid endarterectomy: outcome on mood, cognition and quality of life. *BMC Psychiatry.* 2015;15:277.
103. Jackson DC, Sandoval-Garcia C, Rocque BG, Wilbrand SM, Mitchell CC, Hermann BP, et al. Cognitive deficits in symptomatic and asymptomatic carotid endarterectomy surgical candidates. *Arch Clin Neuropsychol.* 2016;31(1):1–7.
104. Bossema ER, Brand N, Moll FL, Ackerstaff RG A, de Haan EHF, van Doornen LJP. Cognitive functions in carotid artery disease before endarterectomy. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006;28(3):357–69.
105. Everts R, Wapp M, Burren Y, Kellner-Weldon F, El-Koussy M, Janne K, et al. Cognitive and emotional effects of carotid stenosis. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13970.
106. Avirame K, Lesemann A, List J, Witte AV, Schreiber SJ, Flöel A. Cerebral autoregulation

- and brain networks in occlusive processes of the internal carotid artery. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;1–8.
107. Lin CJ, Tu PC, Chern CM, Hsiao FJ, Chang FC, Cheng HL, et al. Connectivity features for identifying cognitive impairment in presymptomatic carotid stenosis. *PLoS One.* 2014;9(1):e85441.
 108. Cheng HL, Lin CJ, Soong BW, Wang PN, Chang FC, Wu YT, et al. Impairments in cognitive function and brain connectivity in severe asymptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 2012;43(10):2567–73.
 109. Chang X, Zhou H, Lei C, Wu B, Chen Y, Hao Z, et al. Association between asymptomatic carotid stenosis and cognitive function: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1493–9.
 110. De Rango P, Caso V, Leys D, Paciaroni M, Lenti M, Cao P. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: a systematic review. *Stroke.* 2008;39(11):3116–27.
 111. NASCET. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1991;325(7):445–53.
 112. Warlow C. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337(8752):1235–43.
 113. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA.* 1991;266(23):3289–94.
 114. Noiphithak R, Liengudom A. Recent update on carotid endarterectomy versus carotid artery stenting. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(1–2):68–75.
 115. Abbott AL, Paraskevas KI, Kakkos SK, Golledge J, Eckstein H-H, Diaz-Sandoval LJ, et al. Systematic review of Guidelines for the Management of Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke.* 2015;46(11):3288–301.
 116. Kakisis JD, Avgerinos ED, Antonopoulos CN, Giannakopoulos TG, Moulakakis K, Liapis CD. The European society for vascular surgery guidelines for carotid intervention: An updated independent assessment and literature review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(3): 238–43.
 117. Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Veith FJ. Comparison of the five 2011 Guidelines for the treatment of carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 2012;55(5):1504-8.

118. Kakkos SK, Nicolaidis AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, et al. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *Vasc Surg*. 2014;59(4):956-67.
119. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 Guideline on the Management of Patients with Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: executive summary. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(1):E75–123.
120. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg*. 2011;54(3):832-6.
121. Polak JF. Carotid ultrasound. *Radiol Clin North Am*. 2001;39(3):569–89.
122. Gonzales NR, Demaerschalk BM, Voeks JH, Tom ML, Howard G, Sheffet AJ, et al. Complication rates and center enrollment volume in the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Stroke*. 2014;45(11):3320–4.
123. Warlow C, Farrell B, Fraser A, Sandercock P, Slattery J. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351(9113):1379–87.
124. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*. 2003;34(2):514–23.
125. Walker MD, Marler JR, Goldstein M, Grady PA, Toole JF, Baker WH, et al. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Jama*. 1995;273(18):1421–8.
126. Hacke W, Kaste M, Skyhoi Olsen T, Orgogozo JM. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(5):335–51.
127. Liapis CD, Bell SPRF, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes E, Fernandes J, et al. ESVS Guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(4):1–19.
128. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2006; 37(2):577-617.
129. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Circulation*. 2006;113(24):e873–923.
130. Ouyang Y-A, Jiang Y, Yu M, Zhang Y, Huang H. Efficacy and safety of stenting for elderly patients with severe and symptomatic carotid artery stenosis: a critical meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1733–42.

131. Lindsay AC, Biasioli L, Lee JMS, Kyliantreas I, MacIntosh BJ, Watt H, et al. Plaque features associated with increased cerebral infarction after minor stroke and TIA: a prospective, case-control, 3-T carotid artery MR imaging study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):388–96.
132. McKinlay SM. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-Year results. *J Vasc Surg*. 2005;42(2):213–9.
133. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke*. 2005;36(4):905–11.
134. Morr S, Lin N, Siddiqui AH. Carotid artery stenting: Current and emerging options. *Med Devices Evid Res*. 2014;7:343–55.
135. Tortora F, Cirillo M, Perrino C, Schiattarella GG, Trimarco B, Esposito G. Unexpected preserved brain perfusion imaging despite severe and diffuse atherosclerosis of supra-aortic trunks. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(3):e12-4.
136. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363(1):11–23.
137. Sacco S, Marini C, Totaro R, Russo T, Cerone D, Carolei A. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke. *Neurology*. 2006;66(9):1335–8.
138. Sztrika LK, Voros E, Sas K, Szentgyorgyi R, Pocsik A, Barzo P, et al. Favorable early outcome of carotid artery stenting without protection devices. *Stroke*. 2004;35(12):2862–6.
139. Rothwell PM. Endarterectomy for symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. Vol. 26, *Neurologic Clinics*. 2008;26(4):1079–97.
140. Meguro K, Suzuki R, Nakata E, Ishii H, Yamaguchi S. Cognitive impairment affects mortality in older people in Japan. The tajiri project 1991-2005. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(9):1793-5.
141. Heyer EJ, Adams DC, Solomon RA, Todd GJ, Quest DO, McMahon DJ, et al. Neuropsychometric changes in patients after carotid endarterectomy. *Stroke*. 1998;29(6):1110–5.
142. Heyer EJ, Sharma R, Rampersad A, Winfree CJ, Mack WJ, Solomon RA, et al. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. *Arch Neurol*. 2002;59(2):217–22.
143. Bossema ER, Brand N, Moll FL, Ackerstaff RG a, Van Doornen LJP. Does carotid endarterectomy improve cognitive functioning?. *J Vasc Surg*. 2005;41(5):775–81.

144. Brand N, Bossema ER, Ommen Mv M Van, Moll FL, Ackerstaff RG. Left or right carotid endarterectomy in patients with atherosclerotic disease: ipsilateral effects on cognition?. *Brain Cogn.* 2004;54(2):117–23.
145. Bossema E, Brand N, Moll F, Ackerstaff R, van Doornen L. Testing the laterality hypothesis after left or right carotid endarterectomy: no ipsilateral effects on neuropsychological functioning. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2007;29(5):505–13.
146. Wasser K, Hildebrandt H, Gröschel S, Stojanovic T, Schmidt H, Gröschel K, et al. Age-dependent effects of carotid endarterectomy or stenting on cognitive performance. *J Neurol.* 2012;259(11):2309–18.
147. Wasser K, Pilgram-Pastor SM, Schnaudigel S, Stojanovic T, Schmidt H, Knauf J, et al. New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance. *J Vasc Surg.* 2011;53(1):61–70.
148. Plessers M, Van Herzeele I, Hemelsoet D, Vermassen F, Vingerhoets G. Prospective comparison of cognitive effects of carotid endarterectomy versus carotid stenting with flow reversal or distal filters. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2015;37(8):834–41.
149. Lal BK. Cognitive function after carotid artery revascularization. *Vasc Endovascular Surg.* 2007;41(1):5–13.
150. Berman L, Pietrzak RH, Mayes L. Neurocognitive changes after carotid revascularization: a review of the current literature. Vol. 63, *J Psychosom Res.* 2007;63(6):599–612.
151. Mononen H, Lepojärvi M, Kallanranta T. Early neuropsychological outcome after carotid endarterectomy. *Eur Neurol.* 1990;30(6):328–33.
152. Sirkka A, Salenius JP, Portin R, Nummenmaa T. Quality of life and cognitive performance after carotid endarterectomy during long-term follow-up. *Acta Neurol Scand.* 1992;85(1):58–62.
153. Lind C, Wimmer A, Magometschnigg H, Ehrmann L, Havelec L, Reichenauer M, et al. Effects of carotid endarterectomy on various neuropsychologic parameters. A neuropsychologic longitudinal study. *Langenbecks Arch Chir.* 1993;(6)378:345–52.
154. Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL, Rimmer T, Cherryman G, Ratliff DA, et al. Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial Doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: a prospective study of 100 patients. *Br J Surg.* 1994;81(10):1435–9.
155. Antonelli Incalzi R, Gemma A, Landi F, Pagano F, Capparella O, Snider F, et al. Neuropsychologic effects of carotid endarterectomy. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1997;19(6):785–94.
156. Iddon JL, Sahakian BJ, Kirkpatrick PJ. Uncomplicated carotid endarterectomy is not

- associated with neuropsychological impairment. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;56(4):781–7.
157. Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke.* 2000;31(6):1329–34.
 158. Sinforiani E, Curci R, Fancellu R, Facchinetti P, Mille T, Bono G. Neuropsychological changes after carotid endarterectomy. *Funct Neurol.* 2001;16(4):329–36.
 159. Aharon-Peretz J, Tomer R, Gabrieli I, Aharonov D, Nitecki S, Hoffman A. Cognitive performance following endarterectomy in asymptomatic severe carotid stenosis. *Eur J Neurol.* 2003;10(5):525–8.
 160. Fearn SJ, Hutchinson S, Riding G, Hill-Wilson G, Wesnes K, McCollum CN. Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26(5):529–36.
 161. Kishikawa K, Kamouchi M, Okada Y. Effects of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and neuropsychological test performance in patients with high-grade carotid stenosis. *J Neurol Sci.* 2003 Sep;213(1–2):19–24.
 162. Pearson S, Maddern G, Fitridge R. Cognitive performance in patients after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2003;38(6):1248–52.
 163. Borroni B, Tiberio G, Bonardelli S, Cottini E, Facheris M, Akkawi N, et al. Is mild vascular cognitive impairment reversible?. Evidence from a study on the effect of carotid endarterectomy. *Neurol Res.* 2004;26(5):594–7.
 164. Lehrner J, Willfort A, Mlekusch I, Guttman G, Minar E, Ahmadi R, et al. Neuropsychological outcome 6 months after unilateral carotid stenting. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2005;27(7):859–66.
 165. Lloyd A, Hayes P. Does carotid endarterectomy lead to a decline in cognitive function or health related quality of life?. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26(6):817–25.
 166. Bossema ER, Brand AN, Geenen R, Moll FL, Ackerstaff RG, Van Doornen LJP. Effect of carotid endarterectomy on patient evaluations of cognitive functioning and mental and physical health. *Ann Vasc Surg.* 2005;19(5):673–7.
 167. Bossema ER, Brand N, Moll FL, Ackerstaff RGA, van Doornen LJP. Perioperative microembolism is not associated with cognitive outcome three months after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29(3):262–8.
 168. Moftakhar R, Turk AS, Niemann DB, Hussain S, Rajpal S, Cook T, et al. Effects of carotid or vertebrobasilar stent placement on cerebral perfusion and cognition. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(7):1772–80.

169. Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Yoshida K, et al. Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 2005;102(1):38–44.
170. Aleksic M, Huff W, Hoppmann B, Heckenkamp J, Pukrop R, Brunkwall J. Cognitive function remains unchanged after endarterectomy of unilateral internal carotid artery stenosis under local anaesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;31(6):616–21.
171. Bo M, Massaia M, Speme S, Cappa G, Strumia K, Cerrato P, et al. Risk of cognitive decline in older patients after carotid endarterectomy: an observational study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):932–6.
172. Fukunaga S, Okada Y, Inoue T. Neuropsychological changes in patients with carotid stenosis after carotid endarterectomy. *Eur Neurol.* 2006;55(3):145–50.
173. Grunwald IQ, Supprian T, Politi M, Struffert T, Falkai P, Krick C, et al. Cognitive changes after carotid artery stenting. *Neuroradiology.* 2006;48(5):319–23.
174. Heyer EJ, De Lapaz R, Halazun HJ, Rampersad A, Sciacca R, Zurica J, et al. Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2006;58(3):474–9.
175. Mocco J, Wilson DA, Komotar RJ, Zurica J, Mack WJ, Halazun HJ, et al. Predictors of neurocognitive decline after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2006;58(5):844–9.
176. Witt K, Börsch K, Daniels C, Walluscheck K, Alfke K, Jansen O, et al. Neuropsychological consequences of endarterectomy and endovascular angioplasty with stent placement for treatment of symptomatic carotid stenosis: a prospective randomised study. *J Neurol.* 2007;254(11):1524–32.
177. Gossetti B, Gattuso R, Irace L, Faccenna F, Venosi S, Bozzao L, et al. Embolism to the brain during carotid stenting and surgery. *Acta Chir Belg.* 2007;107(2):151–4.
178. Xu G, Liu X, Meyer JS, Yin Q, Zhang R. Cognitive performance after carotid angioplasty and stenting with brain protection devices. *Neurol Res.* 2007;29(3):251–5.
179. Jansen C, Ringleb P, Bockler D, Hartmann M, Hacke W. Cognitive functions after surgery and stenting for extracranial stenosis of the carotid artery. *Nervenarzt.* 2008;79(12):1424–31.
180. Takaiwa A, Hayashi N, Kuwayama N, Akioka N, Kubo M, Endo S. Changes in cognitive function during the 1-year period following endarterectomy and stenting of patients with high-grade carotid artery stenosis. *Acta Neurochir (Wien).* 2009;151(12):1593–600.
181. Capoccia L, Speziale F, Gazzetti M, Mariani P, Rizzo A, Mansour W, et al. Comparative study on carotid revascularization (endarterectomy vs stenting) using markers of cellular brain injury, neuropsychometric tests, and diffusion-weighted magnetic resonance

- imaging. *J Vasc Surg.* 2010;51(3):584-91.
182. Feliziani FT, Polidori MC, De Rango P, Mangialasche F, Monastero R, Ercolani S, et al. Cognitive performance in elderly patients undergoing carotid endarterectomy or carotid artery stenting: a twelve-month follow-up study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(3):244–51.
 183. Lal BK, Younes M, Cruz G, Kapadia I, Jamil Z, Pappas PJ. Cognitive changes after surgery vs stenting for carotid artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2011;54(3):691–8.
 184. Altinbas A, Van Zandvoort MJE, Van Den Berg E, Jongen LM, Algra A, Moll FL, et al. Cognition after carotid endarterectomy or stenting: a randomized comparison. *Neurology.* 2011;77(11):1084–90.
 185. Zhou W, Hitchner E, Gillis K, Sun L, Floyd R, Lane B, et al. Prospective neurocognitive evaluation of patients undergoing carotid interventions. *J Vasc Surg.* 2012;56(6):1571–8.
 186. Capoccia L, Sbarigia E, Rizzo A, Mansour W, Speziale F. Silent stroke and cognitive decline in asymptomatic carotid stenosis revascularization. *Vascular.* 2012;20(4):181–7.
 187. Heyer EJ, Mergeche JL, Stern Y, Malone HR, Bruce SS, Ward JT, et al. Apolipoprotein E-E4 polymorphism and cognitive dysfunction after carotid endarterectomy. *J Clin Neurosci.* 2014;21(2):236–40.
 188. Altinbas A, Van Zandvoort MJE, Van Den Berg E, Algra A, De Borst GJ, Hendrikse J, et al. The effect of white matter lesions on cognition after carotid revascularization. *J Neurol Sci.* 2013;334(1–2):77–82.
 189. Germano da Paz O, Guillaumon AT, Lopes TM, Weiler M, Cendes F, Figueredo Balthazar ML. Carotid Stenting versus Endarterectomy Cognitive Outcomes. *Ann Vasc Surg.* 2013;28(4):893-900
 190. Scherr M, Kunz A, Doll A, Mutzenbach JS, Broussalis E, Bergmann HJ, et al. Ignoring floor and ceiling effects may underestimate the effect of carotid artery stenting on cognitive performance. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(7):747-51 .
 191. Wang Q, Zhou M, Zhou Y, Ji J, Raithel D, Qiao T. Effects of carotid endarterectomy on cerebral reperfusion and cognitive function in patients with high grade carotid stenosis: a perfusion weighted Magnetic Resonance Imaging study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(1):5–12.
 192. Wapp M, Everts R, Burren Y, Kellner-Weldon F, El-Koussy M, Wiest R, et al. Cognitive improvement in patients with carotid stenosis is independent of treatment type. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14226.
 193. Kougiyas P, Collins R, Pastorek N, Sharath S, Barshes NR, McCulloch K, et al. Comparison of domain-specific cognitive function after carotid endarterectomy and stenting. *J Vasc Surg.* 2015;62(2):355–62.

194. Yoon BA, Sohn SW, Cheon SM, Kim DH, Cha JK, Yi S, et al. Effect of carotid artery stenting on cognitive function in patients with carotid artery stenosis: a prospective, 3-month-follow-up study. *J Clin Neurol*. 2015;11(2):149–56.
195. Yoshida K, Ogasawara K, Saura H, Saito H, Kobayashi M, Yoshida K, et al. Post-carotid endarterectomy changes in cerebral glucose metabolism on (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography associated with postoperative improvement or impairment in cognitive function. *J Neurosurg*. 2015;123(6):1546–54.
196. Soman S, Prasad G, Hitchner E, Massaband P, Moseley ME, Zhou W, et al. Brain structural connectivity distinguishes patients at risk for cognitive decline after carotid interventions. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(6):2185–94.
197. Lin CJ, Chang FC, Chou KH, Tu PC, Lee YH, Lin CP, et al. Intervention versus aggressive medical therapy for cognition in severe asymptomatic carotid stenosis. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(10):1889–97.
198. Kojima D, Ogasawara K, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Chida K, et al. Effects of uncomplicated carotid endarterectomy on cognitive function and brain perfusion in patients with unilateral asymptomatic severe stenosis of the internal carotid artery by comparison with unoperated patients. *Neurol Res*. 2016;38(7):580–6.
199. Hitchner E, Morrison D, Liao P, Rosen A, Zhou W. Genetic polymorphisms influence cognition in patients undergoing carotid interventions. *Int J Angiol*. 2016;25(3):168–73.
200. Hitchner E, Baughman BD, Soman S, Long B, Rosen A, Zhou W. Microembolization is associated with transient cognitive decline in patients undergoing carotid interventions. *J Vasc Surg*. 2016;64(6):1719–25.
201. Watanabe J, Ogata T, Higashi T, Inoue T. Cognitive change 1 Year after CEA or CAS compared with medication. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(6):1297-1305
202. Raabe RD, Burr RB, Short R. One-year cognitive outcomes associated with carotid artery stent placement. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(7):983–8.
203. Ortega G, Álvarez B, Quintana M, Ribó M, Matas M, Álvarez-Sabin J. Cognitive improvement in patients with severe carotid artery stenosis after transcervical stenting with protective flow reversal. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):124–30.
204. Grunwald IQ, Papanagiotou P, Reith W, Backens M, Supprian T, Politi M, et al. Influence of carotid artery stenting on cognitive function. *Neuroradiology*. 2010;52(1):61–6.
205. Mlekusch W, Mlekusch I, Haumer M, Kopp CW, Lehrner J, Ahmadi R, et al. Improvement of neurocognitive function after protected carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(1):114–9.
206. Turk AS, Chaudry I, Haughton VM, Hermann BP, Rowley HA, Pulfer K, et al. Effect of

- carotid artery stenting on cognitive function in patients with carotid artery stenosis: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(2):265–8.
207. Sacco RL, Wolf P a, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke. The Framingham Study. *Stroke.* 1982;13(3):290–5.
 208. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: A review. *Stroke.* 1986;17(4):648–55.
 209. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med.* 1993;329(4):247–56.
 210. Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM, Sicks JD, Frye RL. A population-based model of risk factors for ischemic stroke: Rochester, Minnesota. *Neurology.* 1996;47(6):1420–8.
 211. Walker MD, Marler JR, Goldstein M, Grady PA, Toole JF, Baker WH et al. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995;273(18):1421–8.
 212. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: systematic review. *BMJ.* 1997;315(7122):1571–7.
 213. Ballotta E, Renon L, Da Giau G, Sarzo G, Abbruzzese E, Saladini M, et al. Carotid endarterectomy in women: early and long-term results. *Surgery.* 2000;127(3):264–71.
 214. Schneider JR, Droste JS, Golan JF, Whitehouse WM. Carotid endarterectomy in women versus men: patient characteristics and outcomes. *J Vasc Surg.* 1997;25(5):890–8.
 215. Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, Kamei M, Kidoguchi K, Koyama J, et al. Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke.* 2001;32(7):1567–73.
 216. Hemmingsen R, Mejsholm B, Vorstrup S, Lester J, Engell HC, Boysen G. Carotid surgery, cognitive function, and cerebral blood flow in patients with transient ischemic attacks. *Ann Neurol.* 1986;20(1):13-9.
 217. De Leo D, Serraiotto L, Pellegrini C, Magni G, Franceschi L, Deriu GP. Outcome from carotid endarterectomy. Neuropsychological performances, depressive symptoms and quality of life: 8-month follow-up. *Int J Psychiatry Med.* 1987;17(4):317–25.
 218. Greiffenstein MF, Brinkman S, Jacobs L, Braun P. Neuropsychological improvement following endarterectomy as a function of outcome measure and reconstructed vessel. *Cortex.* 1988;24(2):223–30.
 219. Boeke S. The effect of carotid endarterectomy on mental functioning. *Clin Neurol Neurosurg.* 1981;83(4):209–17.
 220. van Burg W, Saan RJ, Van AH AH, Boontje AH, Haaxma R, Wichmann TE. Carotid endarterectomy: does it improve cognitive or motor functioning?. *Psychol Med.* 1985;15(2):341–6.

221. Chida K, Ogasawara K, Suga Y, Saito H, Kobayashi M, Yoshida K, et al. Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion And cognitive impairment after carotid endarterectomy 123I-iodoamphetamine SPECT study. *Stroke*. 2009;40(2):448–53.
222. Yamashita T, Ogasawara K, Kuroda H, Suzuki T, Chida K, Kobayashi M, et al. Combination of preoperative cerebral blood flow and 123I-iodoamphetamine SPECT imaging predicts postoperative cognitive improvement in patients undergoing uncomplicated endarterectomy for unilateral carotid stenosis. *Clin Nucl Med*. 2012;37(2):128–33.
223. Inoue T, Ohwaki K, Tamura A, Tsutsumi K, Saito I, Saito N. Subclinical ischemia verified by somatosensory evoked potential amplitude reduction during carotid endarterectomy: negative effects on cognitive performance. *J Neurosurg*. 2013;118(5):1023–9.
224. Casey JE, Ferguson GG, Kimura D, Hachinski VC. Neuropsychological improvement versus practice effect following unilateral carotid endarterectomy in patients without stroke. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989;11(4):461–70.
225. Saito H, Ogasawara K, Komoribayashi N, Kobayashi M, Inoue T, Otawara Y, et al. Concentration of malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in the jugular bulb during carotid endarterectomy correlates with development of postoperative cognitive impairment. *Neurosurgery*. 2007;60(6):1067–73.
226. Saito H, Ogasawara K, Nishimoto H, Yoshioka Y, Murakami T, Fujiwara S, et al. Postoperative changes in cerebral metabolites associated with cognitive improvement and impairment after carotid endarterectomy: a 3T proton MR spectroscopy study. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(5):976–82.
227. Chida K, Ogasawara K, Aso K, Suga Y, Kobayashi M, Yoshida K, et al. Postcarotid endarterectomy improvement in cognition is associated with resolution of crossed cerebellar hypoperfusion and increase in I-iodoamphetamine uptake in the cerebral cortex: A SPECT study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(4):343–51.
228. Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, Fujiwara S, Kuroda H, Sasaki M, et al. Postoperative cerebral white matter damage associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(5–6):358–67.
229. Soenne L, Helenius J, Tikka I, Saimanen E, Salonen O, Hietanen M, et al. The effect of severe carotid occlusive disease and its surgical treatment on cognitive functions of the brain. *Brain Cogn*. 2009;69(2):353–9.
230. Rao R, Jackson S, Howard R. Neuropsychological impairment in stroke, carotid stenosis, and peripheral vascular disease. A comparison with healthy community residents. *Stroke*. 1999;30(10):2167–73.

231. Paraskevas KI, Lazaridis C, Andrews CM, Veith FJ, Giannoukas AD. Comparison of cognitive function after carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(3):221–31.
232. Gigante PR, Kotchetkov IS, Kellner CP, Haque R, Ducruet AF, Hwang BY, et al. Polymorphisms in complement component 3 (C3F) and complement factor H (Y402H) increase the risk of postoperative neurocognitive dysfunction following carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(3):247–53.
233. Ghogawala Z, Amin-Hanjani S, Curran J, Ciarleglio M, Berenstein A, Stabile L, et al. The effect of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and cognitive function. *J Stroke Cerebrovasc.* 2013;22(7):1029–37.
234. De Felipe J. From the connectome to the synaptome: an epic love story. *Science.* 2010;330(6008):1198–201.
235. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol.* 2005;1(4):e42.
236. Peng D, Shi F, Shen T, Peng Z, Zhang C, Liu X, et al. Altered brain network modules induce helplessness in major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2014;168:21–9.
237. Prasad G, Nir TM, Toga AW, Thompson PM. Tractography density and network measures in Alzheimer's disease. In: *Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging.* 2013. p. 692–5.
238. Van den Heuvel MP, Sporns O, Collin G, Scheewe T, Mandl RC, Cahn W, et al. Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(8):783–92.
239. Venkatesan UM, Dennis NA, Hillary FG. Chronology and chronicity of altered resting-state functional connectivity after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2014;13:1–13.
240. Chen AJW, Abrams GM, D'Esposito M. Functional reintegration of prefrontal neural networks for enhancing recovery after brain injury. *J Head Trauma Rehabil [Internet].* 2006;21(2):107–18.
241. Crofts JJ, Higham DJ, Bosnell R, Jbabdi S, Matthews PM, Behrens TEJ, et al. Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke. *Neuroimage.* 2011;54(1):161–9.
242. Calautti C, Baron J-C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults. *Stroke.* 2003;34(2):1553–66.
243. Kokotilo KJ, Eng JJ, Boyd LA. Reorganization of brain function during force production after stroke: a systematic review of the literature. *J Neurol Phys Ther.* 2009;33(1):45–54.
244. Touzé E, Trinquart L, Felgueiras R, Rerkasem K, Bonati LH, Meliksetyan G, et al. A clinical

- rule (sex, contralateral occlusion, age, and restenosis) to select patients for stenting versus carotid endarterectomy: Systematic review of observational studies with validation in randomized trials. *Stroke*. 2013;44(12):3394–400.
245. Conrad MF, Kang J, Mukhopadhyay S, Patel VI, LaMuraglia GM, Cambria RP. A risk prediction model for determining appropriateness of CEA in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Ann Surg*. 2013;258(4):534–40.
 246. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20(3):310–9.
 247. Lezak MD. Neuropsychological assessment. Neuropsychological assessment. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1995.
 248. Peña-Casanova J, Blesa R, Aguilar M, Gramunt-Fombuena N, Gómez-Ansón B, Oliva R, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): methods and sample characteristics. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(4):307–19.
 249. Hamster W, Diener HC. Neuropsychological changes associated with stenoses or occlusions of the carotid arteries - A comparative psychometric study. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1984;234:69–73.
 250. Heyer EJ, Gold MI, Kirby EW, Zurica J, Mitchell E, Halazun HJ, et al. A study of cognitive dysfunction in patients having carotid endarterectomy performed with regional anesthesia. *Anesth Analg*. 2008;107(2):636–42.
 251. Cheng SW, Wu LL, Lau H, Ting AC, Wong J. Prevalence of significant carotid stenosis in Chinese patients with peripheral and coronary artery disease. *Aust N Z J Surg*. 1999;69(1):44–7.
 252. Cina CS, Safar HA, Maggisano R, Bailey R, Clase CM. Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2002;36(1):75–82.
 253. House AK, Bell R, House J, Mastaglia F, Kumar A, D'Antuono M. Asymptomatic carotid artery stenosis associated with peripheral vascular disease: a prospective study. *Cardiovasc Surg*. 1999;7(1):44–9.
 254. Pilcher JM, Danaher J, Khaw KT. The prevalence of asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease. *Clin Radiol*. 2000;55(1):56–61.
 255. Balucani C, Viticchi G, Falsetti L, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in bilateral asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*. 2012;79(17):1788–95.
 256. Jacobs LA, Ganji S, Shirley JG, Morrell RM, Brinkman SD. Cognitive improvement after extracranial reconstruction for the low flow--endangered brain. *Surgery*. 1983;93(5):683–

- 7.
257. Owens M, Pressman M, Edwards AE, Tourtellotte W, Rose JG, Stern D, et al. The effect of small infarcts and carotid endarterectomy on postoperative psychologic test performance. *J Surg Res.* 1980;28(3):209–16.
 258. Gunning-Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology.* 2000;14(2):224–32.
 259. Mungas D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Mack WJ, Kramer JH, et al. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology.* 2002;59(6):867–73.
 260. Sabri O, Ringelstein EB, Hellwig D, Schneider R, Schreckenberger M, Kaiser HJ, et al. Neuropsychological impairment correlates with hypoperfusion and hypometabolism but not with severity of white matter lesions on MRI in patients with cerebral microangiopathy. *Stroke.* 1999;30(3):556–66.
 261. Dull RA, Brown GG, Adams KM, Shatz MW, Diaz FG, Ausman JI. Preoperative neurobehavioral impairment in cerebral revascularization candidates. *J Clin Neuropsychol.* 1982;4(2):151–65.
 262. Chen Y-F, Tang S-C, Wu W-C, Kao H-L, Kuo Y-S, Yang S-C. Alterations of cerebral perfusion in asymptomatic internal carotid artery steno-occlusive disease. *Sci Rep.* 2017 May;7(1):1841.
 263. Vriens EM, Wieneke GH, Hillen B, Eikelboom BC, Van Huffelen AC, Visser GH. Flow redistribution in the major cerebral arteries after carotid endarterectomy: A study with transcranial Doppler scan. *J Vasc Surg.* 2001;33(1):139–47.
 264. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study. *Stroke.* 2002;33(9):2254–60.
 265. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;43(2):250–60.
 266. Duke RB, Bloor BM, Nugent GR, Majzoub HS. Changes in performance on WAIS, trail making test and finger tapping test associated with carotid artery surgery. *Percept Mot Skills.* 1968;26(2):399–404.
 267. Hemmingsen R, Mejsholm B, Boysen G, Engell HC. Intellectual function in patients with transient ischaemic attacks (TIA) or minor stroke. Long-term improvement after carotid endarterectomy. *Acta Neurol Scand.* 1982;66(2):145–59.
 268. Casas-Hernanz L, Garolera M, Badenes-Guia D, Cejudo-Bolivar JC, Royo J, Aguilar M. The effect of carotid occlusion in cognition before endarterectomy. *Arch Clin*

- Neuropsychol. 2012;27(8):879–90.
269. Lin JH, Lin RT, Tai CT, Hsieh CL, Hsiao SF, Liu CK. Prediction of poststroke dementia. *Neurology*. 2003;61(3):343–8.
 270. Johnston SC, Meara ESO, Manolio TA, Lefkowitz D, Leary DHO, O'Meara ES, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004;140(4):237–47.
 271. Roman GC. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5 Suppl):S296-304.
 272. Shprakh VV, Suvorova IA. Post-stroke vascular dementia: risk factors and clinical neuroimaging features. *Adv Gerontol*. 2010;23(2):293–300.
 273. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64–74.
 274. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005;62(10):1556–60.
 275. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):487–99.
 276. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64(2):277–81.
 277. Teunissen CE, De Vente J, Von Bergmann K, Bosma H, Van Boxtel MPJ, De Bruijn C, et al. Serum cholesterol, precursors and metabolites and cognitive performance in an aging population. *Neurobiol Aging*. 2003;24(1):147–55.
 278. Van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RPC, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(5): 470–81.
 279. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, Alamgir L, Bond V, Maxwell C, et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(3):501–9.
 280. Reitz C, Tang M-X, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64(12):1734–40.
 281. Raz N, Rodrigue KM. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(6):730–48.
 282. Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Javier E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 2007;92(7):2439–45.
283. Kumar R, Anstey KJ, Cherbuin N, Wen W, Sachdev PS. Association of type 2 diabetes with depression, brain atrophy, and reduced fine motor speed in a 60- to 64-year-old community sample. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(12):989–98.
 284. Rasgon NL, Kenna HA, Wroolie TE, Kelley R, Silverman D, Brooks J, et al. Insulin resistance and hippocampal volume in women at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(11):1942–8.
 285. Takahashi Y, Ogasawara K, Matsumoto Y, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, et al. Changes in cognitive function after carotid endarterectomy in older patients: comparison with younger patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013;53(6):353–9.
 286. Soine L, Helenius J, Saimanen E, Salonen O, Lindsberg PJ, Kaste M, et al. Brain diffusion changes in carotid occlusive disease treated with endarterectomy. Vol. 61, *Neurology*. 2003;61(8):1061-5.

7. ANEXOS