

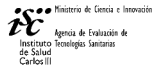
Coste-efectividad de la colocación aislada de stent frente al stent con angioplastia por balón y protección vascular en la arteriosclerosis carotidea

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS Núm. 2007/17

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



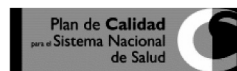
MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación
is Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



Gobierno
de Canarias

Ramos-Goñi, JM.

Coste-efectividad de la colocación aislada de stent frente al stent con angioplastia por balón y protección vascular en la arteriosclerosis carotídea / Ramos-Goñi, JM ... [et al.]. – Madrid : Ministerio de Ciencia e Innovación. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, D.L. 2010. –68 p. ; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Ciencia e Innovación. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. SESCS; 2007/17)

D.L. TF 1557-2010

ISBN 978-84-693-4723-2

NIPO 477-10-033-X

1. Carótidas 2. Stent 3. Protección vascular

I. Canarias. Servicio Canario de Salud II. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Edita: Ministerio de Ciencia e Innovación

Imprime: Litografía Gráficas Sabater

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Fundación Canaria de Investigación y Salud “FUNCIS”

Para citar este informe:

Ramos-Goñi JM, Baldi S, Valles González H, Simonetti G, Buceta E, Maynar M. Coste-efectividad de la colocación aislada de stent frente al stent con angioplastia por balón y protección vascular en la arteriosclerosis carotídea. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N° 2007/17



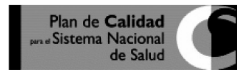
MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



Gobierno
de Canarias

Agradecimientos:

Los autores de este informe quieren mostrar su agradecimiento a Cristina Giménez Mariño, a Valerio Da Ross, a Matteo Stefanini a Erinco Pampana, a Martin Rabellino, a Tobias Zander, a Ignacio Zerolo, y a Rafael Llorens por su contribución en la fase de recolección de datos. Por otro lado también quieren mostrar su agradecimiento a Cristina Valcarcel Nazco por su contribución en la fase de análisis de datos. Por último los autores agradecen también al Dr. Pedro Serrano Aguilar su colaboración en la fase de redacción final de este informe.

Índice

Resumen	9
Abstract	13
I. Introducción	17
II. Objetivo	21
III. Metodología	23
III. 1. Diseño del estudio	23
III. 2. Protocolos de tratamiento	23
III. 3. Periodo de estudio y valoración logística de los centros participantes	25
III. 4. Criterios de selección de pacientes	26
III. 5. Variables analizadas	27
III. 6. Análisis estadístico	28
III. 7. Modelo de coste-efectividad	29
IV. Resultados	37
IV. 1. Descripción de las poblaciones en estudio	37
IV. 2. Resultados de efectividad	44
IV. 3. Resultados de seguridad	46
IV. 4. Evaluación Económica	48
V. Discusión	53
VI. Conclusiones	59
VII. Contribución de los autores	61
VIII. Bibliografía	63

Resumen

Introducción:

A nivel mundial, el Ictus es la segunda causa de muerte. Aproximadamente el 30% de todos los ICTUS isquémicos son secundarios a la enfermedad aterosclerótica de la arteria carótida. El tratamiento endovascular mediante, inicialmente, la angioplastia carotídea y, posteriormente, mediante la colocación de stents viene imponiéndose como alternativa a la cirugía carotídea. Una de las barreras a la difusión de la angioplastia con balón y de los stents en el territorio carotídeo está en el riesgo asociado de embolia. Este riesgo ha descendido drásticamente a partir de la introducción de dispositivos de protección cerebral, sin embargo, esto ha dado pie a mayor complejidad de la técnica e incremento del coste. Por esta razón se ha sugerido que la reducción del número de maniobras endovasculares en el sistema arterial carotídeo podría llevar a reducir el riesgo de complicaciones embolígenas y, además, reducir los costes sanitarios.

Objetivo:

Comparar la efectividad, seguridad y coste-efectividad a medio-largo plazo de dos opciones terapéuticas diferentes frente a la patología esteno-oclusiva de la arteria carótida: Colocación de stent con pre y post dilatación con uso de filtros de protección distal (CAS) frente a colocación de stent sin pre ni post dilatación ni uso de filtros de protección distal CASWBAP.

Métodos:

Para cumplir con los objetivos de comparación de la efectividad y seguridad se ha llevado a cabo un estudio de cohortes retrospectivo y multicéntrico que abarcó desde enero del 2001 a Marzo del 2009. Para ello se han explotado los registros de actividad en cuatro centros hospitalarios. La información obtenida de cada uno de los centros participantes fue recuperada y procesada por parte de investigadores independientes. Se incluyeron todos los pacientes, aquejados de patología esteno-oclusiva de la arteria carótida, en los que se constató con diagnóstico mediante Doppler confirmado por angiografía o

angioresonancia una estenosis superior al 70% con independencia de que hayan presentado síntomas o aquellos con una estenosis superior al 50% que hubieran presentado algún tipo de síntoma, que recibieron cualquiera de los dos tipos de tratamiento en comparación.

Además para cumplir el objetivo de analizar la coste-efectividad de ambas técnicas se desarrolló un modelo de Markov en que se representa la historia natural de la progresión de la enfermedad carotídea tras haber recibido uno de los tratamientos bajo estudio. La perspectiva de estudio fue la Sistema nacional de Salud, el horizonte temporal fue de 20 años con descuentos del 3% para costes y efectos. La medida de efectividad fue los años de vida ajustados por calidad. Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico y multivariante, mediante simulación de Monte Carlo de segundo orden, y se calcularon las curvas de aceptabilidad y el valor esperado de la información perfecta.

Resultados:

El tamaño total de la muestra para este estudio fue de 377 pacientes, 177 en el grupo CASWBAP y 200 en el grupo de CAS. Las poblaciones no fueron homogéneas, los pacientes de mayor edad y de mayor frecuencia de factores de riesgo se dieron en el grupo de CASWBAP. Los resultados de efectividad de ambas técnicas no muestran diferencias estadísticamente significativas $P = 0,1682$ para eventos neurológicos y $P = 0,9196$ para supervivencia, aunque para la frecuencia de re-estenosis los resultados fueron estadísticamente significativos $P < 0,0001$, dándose con mayor frecuencia en el grupo de CASWBAP. En general la incidencia de las complicaciones en ambos grupos es baja. Comparando la incidencia de accidente isquémico transitorio existen diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,038$), dándose más frecuentemente en el grupo de CASWBAP. Por otro lado, existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hipotensión $P = 0,0018$; siendo esta complicación más frecuente en el grupo de CAS.

Según los resultados de la evaluación económica los costes incrementales de la alternativa CAS tomando CASWBAP como base son de 1.323€, con un IC [-4.395 €; 7.041€], los AVACs incrementales son de 0,81, con un IC de [-0,02 AVACs; 1,63 AVACs], por lo que la ratio coste-efectividad media es de 1.633 €/AVAC. Cuando la disponibilidad a pagar es de 30.000 €/AVAC la probabilidad de que la alternativa óptima sea

CAS es superior a un 95%. Si la disponibilidad a pagar de las autoridades sanitarias fuese de 15.000 €/AVAC o más el coste de oportunidad anual que se perdería superaría los 0,5 millones de euros.

Conclusiones:

- Los resultados de efectividad de las dos alternativas de tratamiento examinadas en el presente trabajo (CAS o CASWBAP) son similares, por lo que no se puede asegurar que ninguna de las dos alternativas sea más efectiva que la otra, ya que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas que lo demuestren.
- La probabilidad de re-estenosis es mayor en grupo de CASWBAP que en el grupo de CAS. Si bien hay que tener en cuenta la heterogeneidad entre las muestras de pacientes pertenecientes a ambos grupos de tratamiento.
- Los resultados de seguridad son similares para ambas alternativas, por lo que no se puede asegurar que la seguridad del tratamiento endovascular carotideo venga determinada por el uso de una u otra técnica de tratamiento (CAS o CASWBAP).
- En términos medios, el coste total durante toda la vida de los pacientes intervenidos mediante la técnica CASWBAP es 1.323 € menor que el de los pacientes intervenidos mediante la técnica CAS. Aunque debido a variabilidad de los resultados, estos resultados no son concluyentes.
- En términos medios, la supervivencia ajustada por calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes intervenidos mediante la técnica CASWBAP es 0,8 AVACs menor que la de los pacientes intervenidos mediante la técnica CAS. Aunque debido a variabilidad de los resultados, estos resultados no son concluyentes.
- No es el momento de tomar una decisión final para establecer la práctica clínica en ninguna de las técnicas sujetas a estudio en el presente informe (CAS o CASWBAP) debido al elevado coste de oportunidad existente a causa de la incertidumbre en los resultados obtenidos.
- Es el momento de invertir el coste de oportunidad presentado en el presente trabajo en un nuevo ensayo clínico que disipe la incertidumbre que se ha constatado en el presente trabajo.

Abstract

Introduction:

Globally, stroke is the second leading cause of death. Approximately 30% of all ischemic strokes are secondary to carotid artery atherosclerotic disease. Endovascular treatment, initially by means of carotid angioplasty and subsequently by means of with stenting is emerging as an alternative to carotid surgery. However, the barriers to the dissemination of balloon angioplasty and stents in carotid territory are associated with stroke risk. This risk has decrease dramatically introducing cerebral protection device, however, this has led to greater technical complexity and increased cost. For that reason it has been suggested that reducing the number of endovascular maneuvers in carotid arterial system may lead to reduce the risk of embolic complications and also reduce health care costs.

Objective:

To compare the effectiveness, safety and cost-effective mid-long term of two different therapeutic options against stenosis disease of carotid artery: stent placement with pre and post dilatation using distal protection filters (CAS) versus stenting without pre or post dilation and without use of distal protection filters CASWBAP.

Methods:

To meet the objectives of comparing the effectiveness and safety, a retrospective and multicenter cohort study covering from January 2001 to March 2009 has been carried out. This examined the activity logs in four hospitals selected for their experience in endovascular procedures. The information obtained from each of the participating medical centres was recovered and processed by independent researchers. We included all patients suffering carotid artery stenosis disease, which was diagnosed, by means of angiography or Doppler or angioresonance, of stenosis greater than 70% symptomatic or asymptomatic, or who was diagnosed of stenosis higher than 50% symptomatic; who received either of the two types of treatment comparison.

In addition to meeting the objective of cost-effectiveness analysis of both techniques, a Markov model which represents the natural history of carotid disease progression after receiving one of the treatments under study was developed. The perspective of the study was the National Health System; the time horizon was 20 years and discount rate was 3% for costs and effects. The measure of effectiveness was quality-adjusted life year (QALY). A probabilistic and multivariate sensitivity analysis was performed using second order Monte Carlo simulation, and acceptability curves and the expected value of perfect information was calculated.

Results:

The sample size for this study was 377 patients, 177 in CASWBAP group and 200 in CAS group. The populations were not homogeneous, older patients and higher frequency of risk factors occurred in CASWBAP group. The results of effectiveness for both techniques show no statistically significant difference $P = 0.1682$ for neurological events and $P = 0.9196$ for survival, although, for frequency of restenosis, the results were statistically significant $P < 0.0001$, occurring greater frequencies in CASWBAP group. The overall incidence of complications in both groups is low. Comparing the incidence of transient ischemic attack statistically significant differences were found ($P = 0.038$), occurring more frequently in CASWBAP group. There were significant differences in incidence of hypotension $P = 0.0018$, occurring more frequently in CAS group.

According to the results of economic evaluation, taking CASWBAP as base case, incremental cost was € 1,323, with an IC [€ - 4,395, € 7,041], the incremental QALYs were 0.81, with a CI of [- 0.02 QALYs; 1.63 QALYs]. The mean cost-effectiveness ratio of simulations was € 1,633 / QALY. When the willingness to pay is € 30,000 / QALY the probability that CAS is the best alternative is greater than 95%. If the willingness to pay of health authorities is € 15,000 / QALY or more, the annual opportunity cost lost is higher than 0.5 billion of Euros.

Conclusions:

- The results of effectiveness of the two treatment options evaluated in this work (CASWBAP or CAS) are similar. There is not security that any alternative is more effective than another

due to the lack of statistically significant differences, to demonstrate it.

- The restenosis probability is higher in CASWBAP group than in CAS group. However, it should take into account the heterogeneity between samples.
- The safety results are similar for both alternatives. There is not security about safety of carotid endovascular treatment will be determined by the treatment technique (CAS or CASWBAP).
- On average, the total cost throughout the life of patients undergoing the technique CASWBAP is € 1,323 less than that of patients undergoing CAS technique. Although due to variability of results, these results are not conclusive.
- On average, the QALYs of patients undergoing the technique are 0.8 QALYs lower for CASWBAP than for CAS. Although due to variability of results, these results are not conclusive.
- It is not the time to make a final decision to establish clinical practice in any of the techniques under study in this report (CASWBAP or CAS) due to high opportunity cost exists because of the uncertainty in the results.
- It is time to invest the opportunity cost presented in this work in a new clinical trial to drive away the uncertainty found in this study.

I. Introducción

A nivel mundial, el Ictus es la segunda causa de muerte; ocupando la tercera posición entre los países industrializados, tras la cardiopatía isquémica y el cáncer. En la mujer es la primera causa de muerte, constituyendo, asimismo, la primera causa de discapacidad grave y la segunda causa de demencia, tras la enfermedad de Alzheimer. El 16% de los pacientes que sufren Ictus mueren en el primer mes tras el episodio, mientras que un 55% adicional sufren secuelas o incapacidades importantes¹. Además, las repercusiones económicas anuales de este problema de salud en España ascienden a 15.286 € / persona y año según datos del año 2.000², lo que supone un alto coste sanitario.

Aproximadamente el 30% de todos los ICTUS isquémicos son secundarios a la enfermedad aterosclerótica de la arteria carótida. Existen pruebas científicas suficientes de que la endarterectomía carotídea (EC) es efectiva para prevenir la incidencia de Ictus isquémico en pacientes con estenosis carotídea severa sintomática superior al 70%, reduciendo la incidencia de este evento en un 17% a los dos años y en un 21,2% a 5 años^{3,4}. Entre los sujetos con estenosis sintomática moderada (50-69%), la EC reduce el riesgo absoluto de padecer un Ictus isquémico un 6,5% a los dos años y un 5,7% a los cinco años de seguimiento⁵. Por otra parte en los pacientes asintomáticos con estenosis superiores al 60% la reducción del riesgo absoluto de Ictus isquémico, mediante EC, es de 5,9% a los cinco años⁶.

Desde hace más de una década, el tratamiento endovascular a través de, inicialmente, la angioplastia carotídea y, posteriormente, mediante la colocación de stents (CAS por sus siglas en inglés Carotid Angioplasty and Stenting), viene imponiéndose como alternativa a la endarterectomía carotídea. Sin embargo, la mayor parte de los datos existentes sobre los resultados de esta técnica derivan de estudios no aleatorizados y poseen por lo tanto un nivel de evidencia científica que en el momento actual no permite una generalización del procedimiento⁷⁻¹¹.

Algunas de las ventajas de la utilización del tratamiento endovascular frente a la cirugía incluyen la eliminación del uso de anestesia general, de la incisión en el cuello y del riesgo de lesión de nervios craneales por la incisión quirúrgica. Además estos procedimientos permiten tratar lesiones de alto riesgo quirúrgico, reduciendo los tiempos de intervención y de hospitalización. De este

modo se consigue reducir los costes a corto plazo. El tratamiento endovascular puede ofrecer una alternativa a la cirugía en los pacientes de alto riesgo en los cuales la cirugía no es aconsejable^{12,13}.

Una de las barreras a la difusión de la angioplastia con balón y de los stents en el territorio carotídeo está en el riesgo asociado de embolia cerebral tanto durante, como después del procedimiento^{14,15}. Este riesgo ha descendido drásticamente en los últimos años a partir de la introducción de dispositivos de protección cerebral (balones de oclusión temporal, sea distal, o proximal con reversión de flujo y filtros)⁷⁻¹¹. La técnica consiste, tanto si se usa o no sistema de protección cerebral, en predilatarse (en caso de ser necesario) con un balón de pequeño diámetro la lesión estenótica para permitir el paso del stent autoexpandible. Una vez liberado el stent, se dilataba nuevamente pero con un balón de mayor diámetro para ayudar a la expansión del stent¹⁶. Es precisamente la dilatación, particularmente en la dilatación del stent, la que provoca el riesgo de la liberación y migración distal de fragmentos de placa de ateroma o trombo a la circulación intracraneal, con la consecuente posibilidad de ictus.

En la revisión del registro Global Carotid Artery Stent Registry (GCASR) sobre 12.254 carótidas tratadas, la tasa de morbimortalidad (ictus o muerte) a los 30 días fue de 4,75%. Divididos en subgrupos la morbimortalidad fue de 6,15% para los casos en que se realizó angioplastia y stent (CAS) carotídeo sin protección cerebral, y de 2,85% para aquellos en que se realizó la CAS con protección¹⁷.

En una revisión de series publicadas que comparó la CAS, con y sin protección, entre 1990-2002, la tasa combinada de ictus y muerte a 30 días fue de 1,8% cuando se utilizaron sistemas de protección, frente a 5,5% en los procedimientos no protegidos⁷.

En una serie de 88 pacientes en los cuales se emplearon tres tipos de filtro, se notificó sólo un accidente cerebrovascular menor durante el seguimiento clínico de 30 días (1,2%)¹⁸. En otra serie de 442 procedimientos endovasculares que utilizaron protección cerebral, se informó una tasa de complicación de 30 días del 1,1%¹⁹.

A pesar de estos logros, la utilización de este tipo de dispositivos de protección ha dado lugar a otras preocupaciones, algunas relacionadas con la mayor complejidad de la técnica: mayores necesidades de tiempo para efectuar el procedimiento debido al aumento de pasos a realizar; intolerancia fisiológica provocada por los dispositivos que revierten el flujo o los que lo ocluyen distalmente o los que producen espasmo o disección del vaso en el sitio de colocación, condiciones anatómicas que dificultan el posicionamiento o la

recuperación de los dispositivos (tortuosidades, elongaciones de las arterias, etc.) e incremento del coste^{20,21}.

Por esta razón se ha sugerido que la reducción del número de maniobras endovasculares en el sistema arterial carotídeo podría llevar a reducir el riesgo de complicaciones embolígenas y, además, reducir los costes sanitarios. Resulta por lo tanto de interés aceptar la hipótesis de que la utilización de stents autoexpandibles, sin la utilización previa o posterior de angioplastia con balón, podría simplificar el procedimiento y evitar riesgos embolígenos a la vez que se reducen costes directos, dado que, además, carecería de sentido utilizar los dispositivos de protección cerebral^{22,23}.

La utilización aislada del stent, sin uso de dilatación con balón ni de dispositivos de protección cerebral logra simplificar el procedimiento, facilitar los procesos de aprendizaje (curva de aprendizaje más corta) y, consecuentemente, mejorar la reproducibilidad de los resultados. Esta técnica tendría la ventaja además de permitir un restablecimiento paulatino del calibre de la arteria, ya que no se dilata el stent sino que este se expande lentamente por lo que presenta el beneficio teórico de disminuir el riesgo del edema o hemorragia cerebral asociado al síndrome de hiperflujo²³. Otro aspecto que consideramos relevante, en este contexto, tiene que ver con el hecho de que la mayoría de los resultados publicados sobre la utilización del stent proceden de centros altamente especializados; difícilmente alcanzables por otro tipo de centros generales. Por otro lado lo contrario también ocurre, lo que se ha visto reflejado en un reciente estudio aleatorio y prospectivo, el cual comparaba la cirugía con la angioplastia y stent. Los requerimientos en cuanto a la capacitación de los profesionales exigían la realización de 25 endarterectomías durante el año anterior al estudio para los cirujanos vasculares y de 12 procedimientos endovasculares en el sector carotídeo (sin plazo definido de realización) o bien de 35 procedimientos endovasculares en el sector de los troncos supraaórticos, 5 de los cuales al menos deberían ser carotídeos. Esto derivó en un porcentaje inaceptable de complicaciones en el grupo endovascular lo que suscitó la interrupción prematura del estudio³³.

Otra preocupación acerca del tratamiento endovascular ha sido que la ecidiba óticaarecidiva estenótica limita la eficacia del procedimiento a medio-largo plazo. Aún existe gran incertidumbre sobre este tipo de eventos en el territorio carotídeo. El estudio CAVATAS (2001) señala que un año después del tratamiento, la estenosis carotídea ipsilateral del 70% al 99%, fue más común tras el tratamiento endovascular que con endarterectomía carotídea (14% en comparación

con 4%), pero no se observaron diferencias en la tasa del accidente cerebrovascular ipsilateral en el análisis de supervivencia hasta tres años después de la asignación al azar²⁵. En el estudio Kentucky se informó que la permeabilidad de las arterias tratadas siguió siendo aceptable después de dos años en ambos grupos de tratamiento, y la estenosis media, posterior a la angioplastia con colocación de stents, disminuyó de un valor inicial de 82,4 +/- 7,1% a 5,0 +/- 2,7% (rango del 0% al 10%)²⁶. La re-estenosis tras la angioplastia coronaria ocurre entre el 10% y el 20% de los pacientes y produce una recurrencia de la angina de pecho en un porcentaje significativo de pacientes²⁷. En el territorio carotídeo, sin embargo, la re-estenosis tiene menos probabilidades de ser un problema, a menos que conduzca a una embolia.

Dado que la endarterectomía quedaría reservada para pacientes de bajo riesgo quirúrgico, el presente estudio aborda el examen de dos alternativas de terapia endovascular emergentes haciendo uso, para ello, de los datos agregados procedentes de los registros de actividad disponibles en 3 centros nacionales y uno italiano. Las tecnologías que se evalúan consisten en la inserción de stent sin pre ni post dilatación con balón ni protección cerebral frente a la inserción de stent con dilatación y protección vascular cerebral. Esta última es la alternativa de uso más generalizado, aceptada como estándar. Es necesario señalar que hasta el momento no hemos conseguido identificar ningún estudio en la literatura que ofrezca datos comparados sobre la utilidad y coste-efectividad de estas dos alternativas, además de que la diferencia fundamental entre estas dos técnicas endovasculares, a parte del uso o no de dispositivos de protección cerebral, es el uso o no uso de la angioplastia.

II. Objetivo

El objetivo de este informe es dar respuesta a un encargo de la Secretaría General del Ministerio de Sanidad y Consumo español sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad a medio-largo plazo de dos opciones terapéuticas diferentes frente a la patología esteno-oclusiva de la arteria carótida: Colocación de stent con pre y post dilatación con uso de filtros de protección cerebral frente a colocación de stent sin pre ni post dilatación ni uso de filtros de protección cerebral.

III. Metodología

III. 1. Diseño del estudio

Este informe ha sido elaborado a partir de la explotación de la información obtenida de un estudio de cohortes retrospectivo y multicéntrico. Para ello se han examinado retrospectivamente los registros de actividad sobre los pacientes con patología esteno-oclusiva de arteria carótida, que requirieron cualquiera de los dos tratamientos en estudio: Colocación de Stent con pre y post dilatación y con uso de filtros de protección cerebral (CAS) o Colocación de Stent sin pre ni post dilatación ni uso de filtros de protección cerebral (CASWBAP). La estimación del tamaño muestral se realizó inicialmente pretendiendo comparar la efectividad de ambas técnicas, con lo que se calculó para detectar riesgos relativos de ocurrencia de eventos neurológicos a lo largo del tiempo (end-point) entre ambas técnicas de tratamiento de un 5%, ello requería una muestra total de 12.000 pacientes. Ante la imposibilidad de realizar este reclutamiento, se optó por utilizar todos los pacientes posibles mediante la técnica CASWBAP en el único centro español que practica esta técnica, es decir 177 pacientes, por lo que finalmente se calculó el tamaño de muestra del grupo control (CAS) de un modo pragmático, para detectar diferencias en el riesgo relativo superiores a un 25%, el resultado fue de 200 pacientes.

III. 2. Protocolos de tratamiento

El tratamiento se realiza utilizando el acceso más apropiado, generalmente es femoral, aunque en algunos casos puede ser necesario un acceso braquial o incluso un acceso directo por punción de la carótida. Una vez realizado el acceso arterial, se cateteriza la arteria carótida común ya sea utilizando un introductor guía (técnica coaxial, o técnica telescópica) o un catéter guía.

- Para realizar la técnica coaxial: se avanza un catéter diagnóstico 5F sobre una guía J hidrofílica 0.035", se elige el tipo de catéter en función de la anatomía del arco aórtico y la emergencia de los troncos supraaórticos. Luego se cateteriza la arteria carótida externa y se avanza una guía de intercambio rígida de 260 cm, luego se retirará el catéter diagnóstico y el introductor y se avanzará un introductor guía (ej. Shuttle

Sheath de Cook, Destination de Terumo) en la carótida común 1 a 2 cm por debajo de la lesión.

- Para realizar la técnica telescópica, se introduce directamente un introductor guía (ej. Shuttle Sheath de Cook, Destination de Terumo) sobre una guía J 0.035'' hasta la parte distal del arco aórtico, por dentro de este se avanza un catéter de 125 mm sobre la guía 0.035'' con la forma adecuada para cateterizar la arteria carótida común, luego se avanza el introductor guía sobre catéter y guía hasta posicionarlo en la carótida común 1 a 2 cm por debajo de la lesión.

- Para realizar la técnica de catéter guía, se cateteriza la arteria carótida común como se ha explicado previamente y se coloca una guía rígida de intercambio en la carótida externa, luego se elige un catéter guía de 90-100 cm 8F con un catéter multipropósito de 6F montado coaxialmente, entonces se avanza el catéter guía sobre el catéter multipropósito y la guía hasta la carótida común 1 a 2 cm por debajo de la lesión.

Cualquiera de las técnicas se realiza siempre bajo monitorización continua de las constantes vitales.

CAS (Con angioplastia y sistema de protección cerebral)

Se elige el sistema de protección en función de la anatomía del vaso a tratar. Si el segmento post estenosis no es tortuoso se puede posicionar un dispositivo de protección (filtro), en tal caso, se atravesará la lesión con el sistema de protección bajo 'roadmap'. En caso contrario, es decir en situaciones en los que el vaso distal a la estenosis sea muy tortuoso y no permita el posicionamiento de un filtro, se puede optar por la utilización de un sistema de protección proximal de reversión de flujo (ej. MoMa).

Se puede realizar pre-dilatación en caso de una lesión muy calcificada para permitir el pasaje del dispositivo o la microguía con seguridad. Posteriormente, en función de las características de la lesión a tratar, se elige el stent: diámetro, longitud, morfología (cilíndrico vs. cónico) y diseño (celdas abiertas vs. celdas cerradas). Se posiciona cubriendo la lesión bajo 'roadmap' y se libera. En caso de no poder atravesar la lesión debido a una estenosis muy severa se puede pre-dilatar con balones de 2-2.5 mm de diámetro. Tras liberar el stent, se realiza post dilatación con balón de 5 mm de diámetro (excepcionalmente >5 mm) y se infla a su presión nominal. Previo a esto se inyecta de 0.5 a 1 mg de atropina. Se realiza una angiografía de control en las mismas proyecciones que previo al procedimiento, así

como proyecciones de frente y lateral a nivel intracraneal y un parenquimograma. En caso de espasmo arterial se puede administrar 200-400µg de nitroglicerina o nimodipino 1-4 mg. En caso de disección se puede colocar un stent suplementario. Finalmente se retiran los dispositivos y se procede a realizar hemostasia del sitio de punción a través de compresión manual o la utilización de cierres percutáneos (ej. Angioseal). Por último, el paciente pasa a UVI para su monitorización durante 24 hs.

CASWBAP (Sin angioplastia ni sistema de protección cerebral)

Se atraviesa la lesión con microguía de 0.014". En función de las características de la lesión a tratar, se elige el stent: diámetro, longitud, morfología (cilíndrico vs. cónico) y diseño (celdas abiertas vs. celdas cerradas). Se avanza cubriendo la lesión, en caso de no poder atravesar la lesión debido a una estenosis muy severa se puede pre-dilatar con balones de 2-2.5 mm de diámetro. Luego se posiciona el stent cubriendo la lesión bajo 'roadmap' y se libera, luego se realiza una angiografía de control en las mismas proyecciones que previo al procedimiento, así como proyecciones de frente y lateral a nivel intracraneal y un parenquimograma. En caso de espasmo arterial se pueden administrar 200-400µg de nitroglicerina o nimodipino 1-4 mg. Al igual que para la técnicas CAS, en caso de disección se puede colocar un stent suplementario. Finalmente se retiran los dispositivos y se procede a realizar hemostasia del sitio de punción a través de compresión manual o la utilización de cierres percutáneos (ej. Angioseal). Y por último el paciente pasa a planta.

III. 3. Periodo de estudio y valoración logística de los centros participantes

El periodo de estudio y seguimiento máximo de los pacientes abarcó desde enero del 2001 a Marzo del 2009, en los siguientes centros sanitarios: Hospiten Rambla en Santa Cruz de Tenerife, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria en Las Palmas de Gran Canaria, Hospital Universitario de Canarias en Santa Cruz de Tenerife y el Policlínico Tor Vergata en Roma (Italia). La selección de estos centros no fue aleatoria, estando condicionada por el único centro en España y uno de los tres del mundo en los que se practica la técnica de CASWBAP (Hospiten Rambla). El resto de centros seleccionados ofrecieron un

número de registros suficientes para conformar el grupo control o de práctica clínica habitual, siendo necesarios dos centros canarios y uno italiano, para poder alcanzar el tamaño muestral estimado previamente. El centro italiano fue seleccionado por su disposición a participar en el estudio además de ser un centro de referencia y excelencia en la práctica de las intervenciones en estudio. Con esto se ha conseguido disponibilidad de un amplio número de casos sobre los dos tipos de tratamiento a evaluar; y, además, se ofrecen resultados clínicos estables, una vez superada por todos estos centros la fase de aprendizaje.

La información fue obtenida y almacenada en una base de datos MS Access, desde cada uno de los centros sanitarios participantes, fue recuperada a partir de los respectivos registros hospitalarios de actividad (historia clínica), por parte de dos investigadores independientes, pertenecientes a la Fundación Canaria de Investigación y Salud "FUNCIS", y al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud (SESCS) durante los meses de septiembre del 2008 a Marzo del 2009. Cabe destacar que la forma en que se almacenan las historias clínicas en los distintos centros no es homogénea ya que algunos de ellos como Hospiten Rambla y en el HUC se usa un sistema informatizado basado en SAP y en el resto se usan formularios de formato papel. Estos investigadores examinaron los historiales de los pacientes, respetando las normas preestablecidas de consentimiento, salvaguarda del anonimato y de la confidencialidad de la información, y extrajeron la información preestablecida. Por último efectuaron los análisis estadísticos de manera independiente; llevando a cabo la interpretación de los resultados obtenidos de manera conjunta con los especialistas médicos responsables de las unidades asistenciales en los hospitales participantes. Tres de los cuatro centros participantes aportaron información sobre pacientes que recibieron tratamiento mediante la técnica con dilatación y uso de filtros de protección, y el centro restante (Hospiten Rambla) aportó información sobre pacientes que recibieron tratamiento sin post dilatación y sin uso de filtros de protección cerebral.

III. 4. Criterios de selección de pacientes

Se incluyeron pacientes que recibieron cualquiera de los dos tipos de tratamiento en comparación a lo largo del periodo de enero del 2001 a marzo del 2009, en los cuatro centros hospitalarios participantes,

aquejados de patología esteno-oclusiva de la arteria carótida, en los que se constató el diagnóstico, confirmado mediante Doppler o angiografía o angioresonancia, de una estenosis superior al 70% con independencia de que hayan presentado síntomas o aquellos con una estenosis superior al 50% que hubieran presentado algún tipo de síntoma. Por síntomas se refiere a:

- Accidente isquémico transitorio (AIT), es decir, cualquier déficit neurológico que resuelvan completamente dentro de las 24hs.

- Ictus menor o no discapacitante, es decir, si los síntomas son resueltos dentro de 30 días sin discapacidad funcional de importancia (puntuación de la Escala Rankin Modificada <3).

- Ictus mayor o discapacitante, es decir, si el paciente tiene un déficit neurológico persistente causando discapacidad funcional de importancia durante más de 30 días después del inicio de los síntomas (puntuación de la Escala Rankin Modificada > 4).

III. 5. Variables analizadas

Previamente a la elaboración del protocolo del estudio y con la finalidad de disponer de un conjunto amplio de variables, entre las cuales identificar los parámetros de interés para la evaluación de la efectividad, seguridad y costes de las alternativas terapéuticas en comparación, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica especialmente interesada en estudios comparativos de procedimientos endovasculares vs endarterectomía o series de casos del tratamiento sin angioplastia y sin uso de filtros de protección distal, ya que en la actualidad no se disponen de estudios comparativos como el presente, que compararen las técnicas objeto de este estudio.

A partir de los hallazgos de esta búsqueda se elaboró un listado con las variables de interés a incluir en el estudio. Este listado fue, posteriormente, sometido a discusión, entre todos los investigadores participantes, para obtener un listado definitivo consensuado de parámetros sobre los cuales obtener información.

Para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se buscó información clínica correspondiente a la etapa preoperatoria, perioperatoria, postoperatoria y seguimiento, al objeto de evaluar los parámetros disponibles sobre la efectividad, la seguridad y los costes de los tres procedimientos terapéuticos sobre los pacientes con patología esteno-oclusiva de la arteria carótida.

La información obtenida incluyó: datos demográficos (edad y sexo); factores de riesgo asociados; síntomas previos a la intervención; arteria tratada y lugar de abordaje; medidas de la estenosis carotídea antes y después del tratamiento; pruebas diagnósticas pre, peri y post operatorias; tiempos de hospitalización total y post-intervención; tiempos de estancia en cuidados intensivos; características y resultados técnicos de la inserción de las prótesis endovasculares; complicaciones técnicas y clínicas peri y postoperatorias; y tiempo de supervivencia y de ausencia de eventos neurológicos para cada tipo de tratamiento a medio y largo plazo.

III. 6. Análisis estadístico

Se obtuvieron distribuciones de frecuencias, medidas de centralización (medias), y de dispersión (desviaciones típicas) con finalidad descriptiva, para las variables que caracterizan a la población en estudio. El análisis comparativo de los datos, entre los dos grupos de tratamiento, se ejecutó de la siguiente manera:

1) Análisis de variables dicotómicas: Para estas variables se calcularon los porcentajes de respuestas afirmativa/negativa, y se establecieron las comparaciones entre los dos grupos de intervención, utilizando el test clásico para análisis estadísticos de proporciones (Prueba z). Además, cuando la variable de clasificación tenía más de dos grupos se utilizó el test Chi-Cuadrado de Pearson, usando luego la Prueba z con una corrección del tipo Bonferroni para comprobar qué nivel de la variable clasificatoria era el causante de las diferencias.

2) Análisis de las variables cuantitativas. Medidas estáticas o puntuales en el tiempo. Para comparar estas medidas se ha utilizado el t-test para los datos cuantitativos que cumplían con las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

3) Con el fin analizar la presencia de eventos durante los periodos de seguimiento de los pacientes se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de supervivencia, de ausencia de eventos neurológicos, de re-estenosis y de reintervención de los dos grupos de pacientes. Se utilizó este método de análisis no paramétrico debido a que los tiempos de seguimiento para los pacientes en el estudio no

seguían una distribución conocida. La comparación de las funciones de supervivencia fue realizada mediante el test “log-rank”.

El nivel de significación general elegido para este estudio comparativo es un 95% de confianza (es decir, $\alpha = 0,05$).

Los paquetes estadísticos utilizados fueron MS Excel 2003, Stata 10 y Statistica 8.

III. 7. Modelo de coste-efectividad

Para llevar a cabo la evaluación económica de las dos alternativas de tratamiento para la estenosis carotídea, que se evalúan en el presente estudio, se ha desarrollado un modelo de Markov con dos ramas principales en las cuales se ha representado la historia natural del Ictus tras haber sido aplicado cada alternativa de tratamiento (CAS vs CASWBAP).

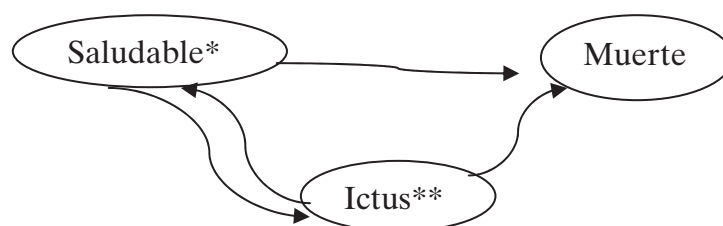
Los sujetos de estudio son una cohorte hipotética de personas de 70 años, los cuales o padecen de una estenosis superior al 70% en estado sintomático o asintomático, o padecen de una estenosis superior al 50% en estado sintomático, es decir, con síntomas tales como un Ictus mayor o menor o un AIT previo a la intervención²⁸.

El horizonte temporal elegido para esta evaluación económica es de 20 años desde la intervención del paciente, por lo que al ser 70 años su edad inicial, a muchos de ellos se les sigue hasta el final de sus vidas. Al modelar a tan largo plazo se hace necesario incluir una tasa de descuento. Para el presente estudio se ha aplicado un 3% de descuento tanto a costes como a los años de vida ganados. La duración de cada ciclo del modelo corresponde a 6 meses de vida de los pacientes.

La perspectiva del estudio es la del Sistema Nacional de Salud (SNS), incluyendo costes sanitarios tanto directos como indirectos.

La figura 1 muestra el esquema del modelo desarrollado. Se ha utilizado la misma estructura para ambas alternativas de tratamiento en estudio, ya que tanto los estados de salud como los eventos que se pueden producir tras ambas alternativas son los mismos.

Figura 1.- Esquema del modelo usado para la evaluación económica.



*Saludable = Paciente no discapacitado

**Ictus = Paciente discapacitado tras sufrir un Ictus

Como se ha comentado en el párrafo anterior las ramas que modelan las dos alternativas en estudio son simétricas, sin embargo, son los parámetros de ambas alternativas, los que marcan las diferencias entre las ramas principales del modelo.

Las estimaciones de los parámetros de las alternativas en comparación se han obtenido de distintas fuentes de información.

Por un lado, parte de las estimaciones de las probabilidades de transición se han obtenido a partir de la base de datos retrospectivos que se ha diseñado y recopilado a medida para este estudio. Las probabilidades obtenidas de la base datos son: las probabilidades de complicaciones perioperatorias, las cuales han sido calculadas como los porcentajes de ocurrencia de dichas complicaciones. También se han obtenido desde esta base de datos las probabilidades de transición a largo plazo y para ello se han utilizado las tablas de vida del análisis no paramétrico de Kaplan-Meier. Se ha tenido que recurrir a la literatura científica para obtener las probabilidades de que un paciente que ha sufrido un Ictus quede discapacitado, también las probabilidades de que se recupere de la discapacidad o permanezca discapacitado a lo largo de su vida.

Para la estimación de los costes asociados a cada una de las alternativas terapéuticas en estudio se ha utilizado la mencionada base de datos desarrollada en este estudio en la que se almacenaron datos sobre la utilización de recursos. Los costes unitarios para cada recurso utilizado fueron obtenidos a partir de los registros contables de los centros participantes. Además, también se recurrió a otra fuente de información de costes unitarios, la base de datos de costes unitarios de Oblikue. Una vez obtenidos los costes unitarios se utilizó la fórmula del coste total para calcular los costes asociados a las intervenciones y al seguimiento de los pacientes. Por otro lado se acudió a la literatura

científica para obtener costes de los estados de salud posteriores a los tratamientos estudiados en el presente trabajo.

Costes de intervención

La tabla 1 muestra el desglose del coste de la intervención carotídea por paciente según el tipo de alternativa de tratamiento utilizada. Los costes ascienden a 8.293 € para la alternativa CASWBAP y a 11.389 € para la alternativa CAS.

Tabla 1.- Desglose de los costes operatorios de la intervención según tipo de tratamiento					
Descripción	Coste unitario	Utilización		Coste total	
		CASWBAP	CAS	CASWBAP	CAS
Pre-procedimiento					
Doppler Transcraneal	145 €	1	1	145 €	145 €
RM (En caso de contraindicación TAC)	513 €	2	1	1.026 €	513 €
Equipamiento endovascular (materiales)					
Sala de Hemodinamia	1.135 €/h	0,5	1	756 €	1.135 €
Contraste	71 €/ml	125	125	88 €	88 €
Set de punción	5 €	1	1	5 €	5 €
Introduccion 5F	36 €	1	1	36 €	36 €
260-cm 0.035 in glidewire	74 €	1	1	74 €	74 €
Catéter Pig-tail	52 €	1	1	52 €	52 €
Conector del inyector	29 €	2	2	57 €	57 €
Catéter guía angulada	65 €	1	1	65 €	65 €
Guía de 260-cm	102 €	1	1	102 €	102 €
Microguía BMW 0.014	210 €	1	1	210 €	210 €
Introduccion guía de 90-cm	447 €	1	1	447 €	447 €
Balón de angioplastia	390 €	-	1	-	390 €
Infladores del balón	130 €	-	1	-	130 €
Stent	2.304 €	1	1	2.304 €	2.304 €
Dispositivo de protección vascular	1.820 €	-	1	-	1.820 €
Cierre percutáneo	235 €	1	1	235 €	235 €
Heparina	1,5 €	1	1	1 €	1 €
Cirujano/intervencionista	1.900 €	1	1	1.900 €	1.900 €
Post-procedimiento					

Tabla 1.- Desglose de los costes operatorios de la intervención según tipo de tratamiento					
Descripción	Coste unitario	Utilización		Coste total	
		CASWBAP	CAS	CASWBAP	CAS
Unidad de recuperación de quirófano	890 €/día	-	1	-	890 €
Hospitalización	310 €/día	2	2	620 €	620 €
Plavix (75 mg/d durante 12 semanas)	2 €/dosis	84	84	168 €	168 €
Coste total				8.293	11.389

Además el coste del seguimiento de los pacientes después del primer año se ha estimado en 160€ para los pacientes que no sufren complicaciones; dado que las necesidades de recursos se limitan a un examen anual mediante Eco-Doppler más una dosis de Acido Acetilsalicílico diaria durante el resto de la vida. Este seguimiento es el mismo para ambas técnicas.

La medida de efectividad de para esta evaluación económica ha sido los años de vida ajustados por calidad (AVACs), que es una medida que se obtiene por medio del cuestionario genérico de calidad vida EQ-5D, a partir de este cuestionario se calcula un índice, que se denomina utilidad. Estas utilidades han sido obtenidas de la literatura²⁹.

Análisis de sensibilidad del modelo:

En este tipo de modelos matemáticos, en los cuales se hace una representación simplificada de la realidad para intentar predecir qué ocurrirá en el futuro, se aplican una serie de parámetros. Tal y como se ha explicado en párrafos anteriores, estos parámetros son obtenidos a partir de distintas fuentes de información. En el caso de este estudio, de carácter retrospectivo, algunos de ellos se caracterizan por una gran incertidumbre.

Para representar la incertidumbre en los resultados que es propagada desde los parámetros, se ha utilizado la simulación de Monte Carlo³⁰. Para ello a cada parámetro del modelo sobre el cual existe incertidumbre se le aplica una distribución de probabilidades que represente de la mejor forma posible los posibles valores que este parámetro puede tomar con las probabilidades asociadas a esos valores. En este modelo se ha usado distribuciones Gamma para los costes debido a que estas representan, mediante sus largas colas a la derecha, las típicas asimetrías que se dan en este tipo de costes. Para el caso de las probabilidades de complicaciones perioperatorias se han

usado distribuciones betas cuyos parámetros han sido obtenidos como número de pacientes en los que ha ocurrido el evento en cuestión y el número de pacientes en los que no ha ocurrido el evento. En el caso de probabilidades en el tiempo se ha recurrido al método exponencial para convertir las probabilidades a las adecuadas para los ciclos del modelo y posteriormente se estiman los parámetros alfa y beta de la distribución a partir de su media y su varianza. Para el caso de las utilidades se han usado distribuciones betas, ésta es una aproximación pragmática debida a que los posibles valores de estas utilidades no contemplan valores negativos ya que sus estimaciones están bastante alejadas del 0, los parámetros alfa y beta de estas distribuciones han sido estimados a partir de su media y su desviación estándar.

La tabla 2 muestra los parámetros usados en el modelo con su nombre, su fuente de origen, su estimación base y la distribución de probabilidades usada en el análisis de sensibilidad probabilístico.

Tabla 2.- Parámetros usados en el modelo de evaluación económica

	Parámetro	Fuente de Origen	Media ± Error estándar	Distribución de probabilidades
Costes	Coste de cuidados por discapacidad asociada al Ictus (6 meses)	Literatura ³¹	7.298 € ± 1.460	Gamma
	Coste intervención CAS *	BBDD	2.255 € ± 2.255	Gamma
	Coste intervención CASWABP *	BBDD	1.636 € ± 1.636	Gamma
Probabilidades	Prob. reintervención CAS (6 meses)	BBDD	0,00094 ± 0,000098	Beta
	Prob. reintervención CASWABP (6 meses)	BBDD	0,013236 ± 0,001	Beta
	Prob. muerte CAS (perioperatoria)	BBDD	0,05 ± 0,015	Beta
	Prob. muerte CASWABP (perioperatoria)	BBDD	0,039548 ± 0,015	Beta
	Prob. Ictus CAS (perioperatoria)	BBDD	0,005 ± 0,005	Beta
	Prob. Ictus CASWABP (perioperatoria)	BBDD	0,011299 ± 0,0079	Beta
	Prob. discapacidad tras Ictus	Literatura ²⁹	0,287 ± 0,03	Beta
	Prob. recuperarse discapacidad (6 meses)	Literatura ^{32,33}	0,025 ± 0,0002	Uniforme
	Prob. permanecer discapacitado tras Ictus (6 meses)	Literatura ^{33,33}	0,8 ± 0,003	Uniforme
Utilidades	Utilidad de saludable	Literatura ²⁹	0.736±0.069	Beta
	Utilidad de discapacidad	Literatura ²⁹	0.4013±0.2213	Beta

* Estas distribuciones de los costes son debidas exclusivamente a la parte variable del coste total de la intervención. Por lo que en el modelo se usa el coste fijo de intervenir al paciente más estas distribuciones asociadas a posibles eventos que produzcan que los pacientes consuman más recursos

BBDD = Base de datos

Tras realizar 10.000 simulaciones de tipo Monte Carlo, se ha calculado el coste y la efectividad media de todas ellas presentando a su vez sus

respectivos intervalos de confianza. El mismo tratamiento recibió las ratios coste-efectividad. Además se presentan gráficamente los resultados de las simulaciones de todos ellos, el plano coste-efectividad incremental y la curva de aceptabilidad.

Por otro lado, para conocer el coste de oportunidad que se podría perder al tomar una decisión en un habiente de incertidumbre, se ha calculado el valor esperado de la información perfecta³³ tanto por paciente como para toda la población. Para permitir estimar este último, se ha calculado la incidencia total en España de número de episodios de Ictus que se evitaría con este tipo de tratamientos, en números absolutos. El multiplicador poblacional se ha calculado como el resultado de aplicar la incidencia de Ictus en España a la población española mayor de 70 años según datos del padrón del INE, considerando, además, que aproximadamente el 30% de estos casos pueden ser debidos a la enfermedad obstructiva carotídea^{3,4}. Este procedimiento ofrece una incidencia de 2.945 casos al año.

IV. Resultados

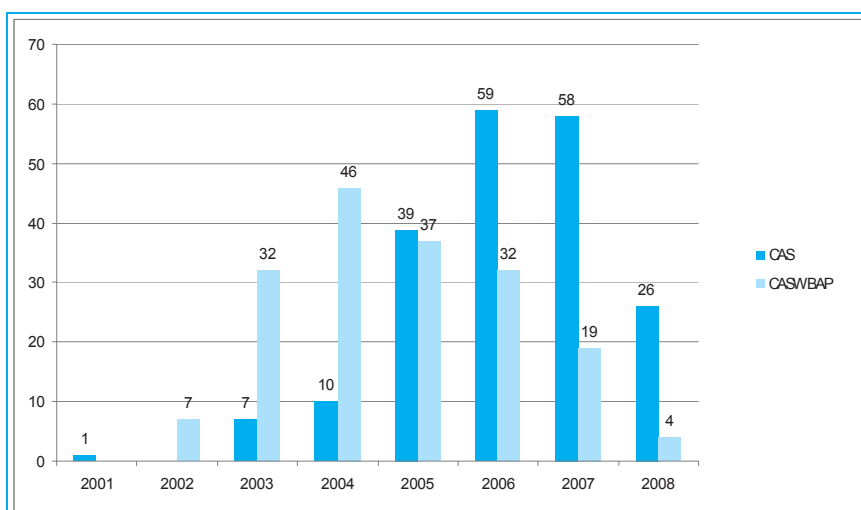
IV. 1. Descripción de las poblaciones en estudio

El periodo de reclutamiento de pacientes se extendió desde enero del año 2001 hasta marzo del año 2009. El tamaño total de la muestra para este estudio es de 377 pacientes. Atendiendo a su distribución por grupos de tratamiento se han incluido 177 pacientes en el grupo CASWBAP y 200 pacientes en el grupo de CAS. La tabla 3 muestra la distribución de pacientes según tipo de intervención y centro hospitalario donde se le practicó dicha intervención. Tal y como se puede apreciar, sólo uno de los centros aportó pacientes del tipo de intervención CASWBAP y el resto de pacientes, todos ellos del tipo de intervención CAS se distribuyen entre los otros tres centros sanitarios.

Centro Hospitalario	CAS	CASWBAP
Hospital Insular de Gran Canaria	48	-
HOSPITEN Rambla	-	177
Hospital Universitario de Canarias	89	-
Policlínico Tor Vergata	63	-
Total	200	177

La gráfica 1 muestra la distribución anual del número de intervenciones que se han realizado según el tipo de intervención. Se puede observar que hasta el año 2004 se disponen de más intervenciones del tipo CASWBAP, nivelándose la balanza en el año 2005 y a partir de ese año la tendencia se invierte, contando con más intervenciones del tipo CAS.

Gráfica 1.- Distribución anual del número de intervenciones según tipo de intervención



El seguimiento medio en meses de los pacientes está expuesto en la tabla 4. La duración media del seguimiento de los pacientes es mayor en los pacientes del grupo de CAS. El seguimiento para los pacientes del grupo CASWBAP queda limitado por el carácter del centro que aporta estos pacientes y porque muchos de sus pacientes son referidos de hospitales externos, con lo que el seguimiento de estos se realiza a posteriori en otros centros y no ha sido posible encontrar el destino de estos.

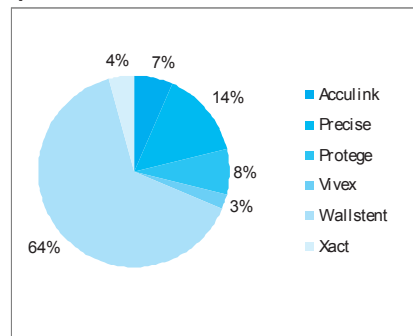
Tabla 4.- Seguimiento medio en meses de los pacientes según tipo de intervención

Tipo de intervención	Media	Error Estándar
CAS	20,30	1,06
CASWBAP	14,99	1,49

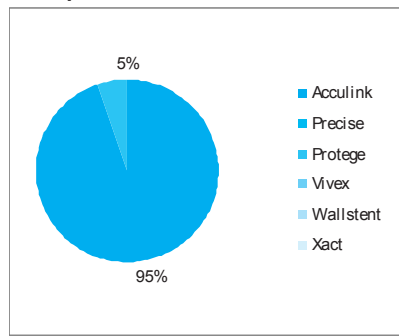
Las gráficas 2 y 3 muestran la distribución porcentual de los tipos de stent usados en las intervenciones. La gráfica 2 se refiere a la intervención CAS y la gráfica 3 a las intervenciones CASWBAP. En el tipo de intervenciones CAS hay más variedad de tipos de stent utilizados, probablemente debida al mayor número de centros incluidos en este estudio que practica este tipo de alternativa. Como vemos en la gráfica 3 el 95% de los stents usados en el tipo de intervención

CASWBAP son Acculink, que sin embargo, sólo es usado en un 7% de las intervenciones en CAS.

Gráfica 2.- Distribución porcentual del tipo de stent usado en CAS

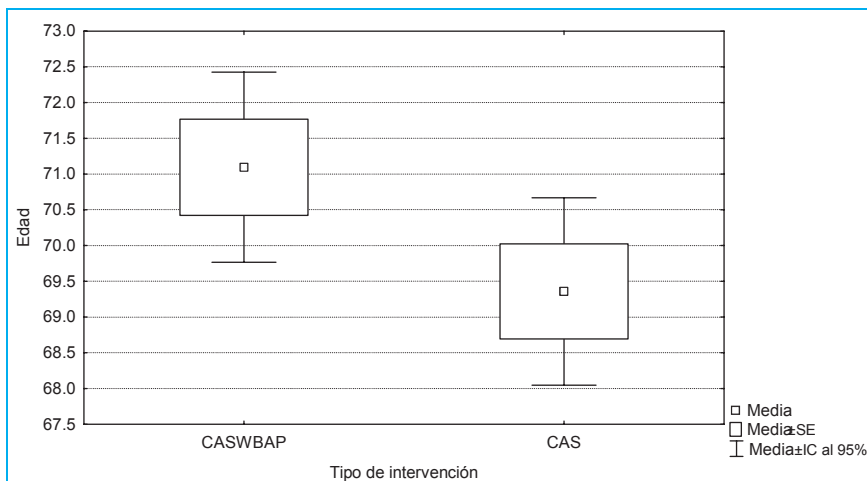


Gráfica 3.- Distribución porcentual del tipo de stent usado en CASWBAP



Las edades medias de los pacientes fueron 69,4 y 71,1 para los grupos CAS y CASWBAP respectivamente, la grafica 4 muestra las edades medias con sus dispersiones e intervalos de confianza. Existen diferencias estadísticamente significativas con un P de 0,039689, siendo los pacientes del grupo de CASWBAP de mayor edad.

Gráfica 4.- Edades medias e intervalos de confianza según tipo de intervención



La tabla 5 muestra la distribución de sexos según la intervención practicada. No existen diferencias significativas para la distribución de sexos en ambos grupos de intervención (P 0,2646).

Tabla 5.- Distribución de sexos según tipo de intervención

Tipo de intervención/sexo	Hombre	Mujer
CAS	163 (81,5%)	37 (18,5%)
CASWBAP	136 (76,8%)	41 (23,2%)

La tabla 6 muestra la distribución de los síntomas previos a la intervención de los pacientes según tipo de intervención practicada. Existen diferencias entre las distribuciones de la sintomatología en ambos grupos (P 0,0152), estas diferencias las encontramos en el subgrupo de AIT (P [con corrección de Bonferroni] 0,0484). Es decir, que en el grupo de CAS hay menos pacientes cuya sintomatología es de un accidente isquémico transitorio.

Tabla 6.- Distribución de sintomatología previa a la intervención según tipo de intervención

Tipo intervención	CAS	CASWBAP
Asintomático	153 (76,5%)	126 (71,2%)
AIT	22 (11%)	36 (20,3%)
Ictus mayor	16 (8%)	13 (7,3%)
Ictus menor	9 (4,5%)	2 (1,2%)

En la tabla 7 podemos observar los valores medios para el grado de estenosis carotídea en el preoperatorio. Las diferencias para este parámetro no son estadísticamente significativas al 95% (P = 0,0520), sin embargo, para una significación del 94% sí son estadísticamente significativas. Si observamos la significación unilateral podemos decir que existen diferencias estadísticamente significativas al 95%, y como podemos apreciar los pacientes del grupo de CAS tienen, en media, un 2% más de estenosis que los pacientes del grupo de CASWBAP.

Tabla 7.- Grado de estenosis pre-intervención según tipo de intervención

Tipo intervención	Media	Desviación Estándar
CAS	81,94 %	9,21 %
CASWBAP	79,90 %	11,01 %

La tabla 8 informa sobre la distribución de frecuencias de las arterias tratadas según el tipo de tratamiento recibido, para este cálculo sólo se han tenido en cuenta 371 pacientes, ya que de los 6 restantes no se pudo encontrar esta información en sus historias clínicas. Existen diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,0131$) debido a que en el grupo CAS se observa una mayor frecuencia de intervención sobre la arteria carótida común derecha (ACCD), y una menor tasa de intervención sobre la arteria carótida interna.

Tabla 8.- Distribución porcentual de arterias tratadas según tipo de intervención recibida

Arteria Tratada	CAS N (%)	CASWBAP N (%)
Carótida Común Derecha	11 (5,7%)	2 (1,1%)
Carótida Común Derecha e Izquierda	2 (1%)	0 (0%)
Carótida Común Izquierda	7 (3,6%)	2 (1,1%)
Carótida Interna Derecha	94 (48,5%)	79 (44,6%)
Carótida Interna Izquierda	80 (41,2%)	94 (53,1%)

En la tabla 9 se muestra la distribución de frecuencias de los factores de riesgo registrados en los pacientes para ambos tipos de intervención en estudio (CAS vs CASWBAP). Las diferencias estadísticamente significativas al 95% se observan para: angina inestable ($P = 0,0057$), cardiopatía isquémica ($P = 0,0099$), Fibrilación auricular ($P = 0,0023$), Ictus ($P = 0,0229$), Oclusión carotidea contralateral ($P = 0,0001$), Paciente mayor de 80 años ($P = 0,0092$), Requiere bypass-grafting en coronarias, reparación de AAA o cirugía vascular periférica ($P = 0,0023$), todos ellos con valores superiores en el grupo CASWBAP.

Tabla 9.- Frecuencias de factores de riesgo según tipo de intervención

Factores de riesgo	CAS	% CAS	CASWBAP	% CASWBAP	P	Potencia	N *
Amaurosis	2	1,0%	4	2,3%	0,3293	8,6%	1.740
Angina inestable	5	2,5%	16	9,0%	0,0057	71,4%	228
Bypass-grafting en coronarias, reparación de AAA o cirugía vascular periférica	18	9,0%	25	14,1%	0,1183	28,9%	649
Cardiopatía isquémica	49	24,5%	65	36,7%	0,0099	69,4%	-

Tabla 9.- Frecuencias de factores de riesgo según tipo de intervención							
Factores de riesgo	CAS	% CAS	CASWBAP	% CASWBAP	P	Potencia	N *
Diabetes	81	40,5%	72	40,7%	0,972	2,9%	1.196.316
Diseccción previa en el cuello	1	0,5%	0	0,0%	0,3462	2,2%	1.945
Disfunción ventricular grave	2	1,0%	5	2,8%	0,1902	15,7%	990
Dislipemia	67	33,5%	66	37,3%	0,4424	9,7%	2.553
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	14	7,0%	14	7,9%	0,7368	3,5%	13.308
Etilismo	9	4,5%	7	4,0%	0,7933	2,5%	21.746
Fibrilación Auricular	10	5,0%	25	14,1%	0,0023	81,5%	-
Hipercolesterolemia	16	8,0%	24	13,6%	0,0802	35,4%	523
hiperplasia benigna de próstata	4	2,0%	9	5,1%	0,1014	27,7%	626
Hiperuricemia	5	2,5%	6	3,4%	0,6084	4,1%	5.888
Hipoacusia	2	1,0%	5	2,8%	0,1902	15,7%	990
Historia de fallos hepáticos	0	0,0%	2	1,1%	0,1317	13,6%	858
HTA	118	59,0%	118	66,7%	0,1247	29,7%	649
IAM dentro de los últimos 6 meses	4	2,0%	2	1,1%	0,5005	4,2%	3.420
Ictus	59	29,5%	72	40,7%	0,0229	58,4%	-
Insuficiencia renal	10	5,0%	9	5,1%	0,9701	3,9%	1.048.924
Intervención carotídea previa	16	8,0%	10	5,6%	0,3688	10,1%	1.891
Lesiones en tándem >=70% estenosis, estenosis intracraneal o oclusión	0	0,0%	3	1,7%	0,0645	25,7%	570
Oclusión carotídea contralateral	50	25,0%	77	43,5%	0,0001	95,9%	-
Otras cirugías *	7	3,5%	16	9,0%	0,0249	52,6%	
Otros **	10	5,0%	8	4,5%	0,8272	2,6%	31.272
Paciente mayor de 80 años	13	6,5%	26	14,7%	0,0092	68,1%	-

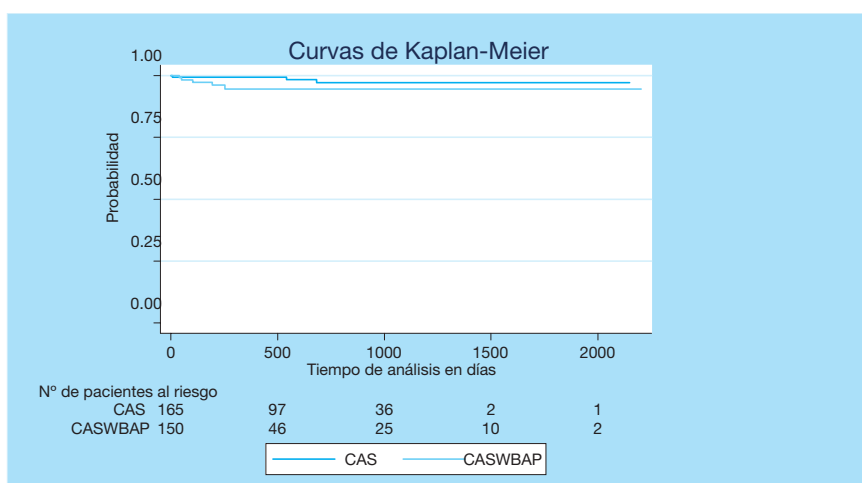
Tabla 9.- Frecuencias de factores de riesgo según tipo de intervención							
Factores de riesgo	CAS	% CAS	CASWBAP	% CASWBAP	P	Potencia	N *
Patologías vasculares en otras arterias (femorales, iliacas,...)	51	25,5%	54	30,5%	0,279	16,1%	1.301
Requiere bypass-grafting en coronarias, reparación de AAA o cirugía vascular periférica	13	6,5%	29	16,4%	0,0023	81,9%	-
Síndrome anginoso	1	0,5%	1	0,6%	0,9309	9,2%	200.026
Síndrome de Leriche	3	1,5%	3	1,7%	0,88	4,5%	65.972
Tabaquismo	86	43,0%	75	42,4%	0,9022	2,6%	97.971
Terapia de radiación en el cuello	7	3,5%	3	1,7%	0,2764	11,1%	1.327
Traqueotomía	0	0,0%	2	1,1%	0,1317	13,6%	858
*Otras cirugías contiene, amputación de MMII, histerectomía, colecistectomía, apendicetomía, laparotomía, resección transuretral y cirugía gástrica.							
** Otros contiene obesidad mórbida, epilepsia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de ovario, edema pulmonar y osteoporosis.							

IV. 2. Resultados de efectividad

La medida principal (end-point) para este estudio ha sido la ocurrencia de ictus y o muerte a lo largo del seguimiento de los pacientes.

La gráfica 5 representa la probabilidad de no sufrir eventos neurológicos a lo largo del seguimiento según el tipo de intervención recibida por el paciente. La probabilidad en el grupo CASWBAP se mantiene algo por debajo de la observada para el grupo CAS a lo largo de todo el seguimiento. Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas ($P = 0,1682$).

Gráfica 5.- Curvas de Kaplan-Meier para eventos neurológicos y/o según tipo de intervención

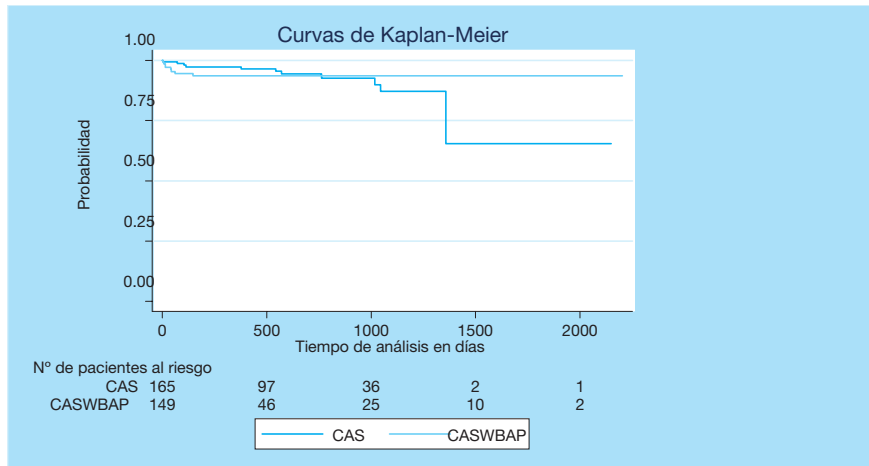


* Se entiende por eventos neurológicos a un ictus mayor o menor o un accidente isquémico transitorio

En la gráfica 6 observamos las probabilidades de supervivencia global de los pacientes según el tipo de intervención recibida CAS o CASWBAP. Durante los 33 primeros meses de seguimiento los resultados son menos favorables para CASWBAP. Sin embargo, a partir de este momento los resultados pasan a ser menos favorables en el grupo de CAS, si bien el número de pacientes con los que se estiman estas probabilidades en ese punto del tiempo es de muy pequeño tamaño. En este caso tampoco existen diferencias estadísticamente

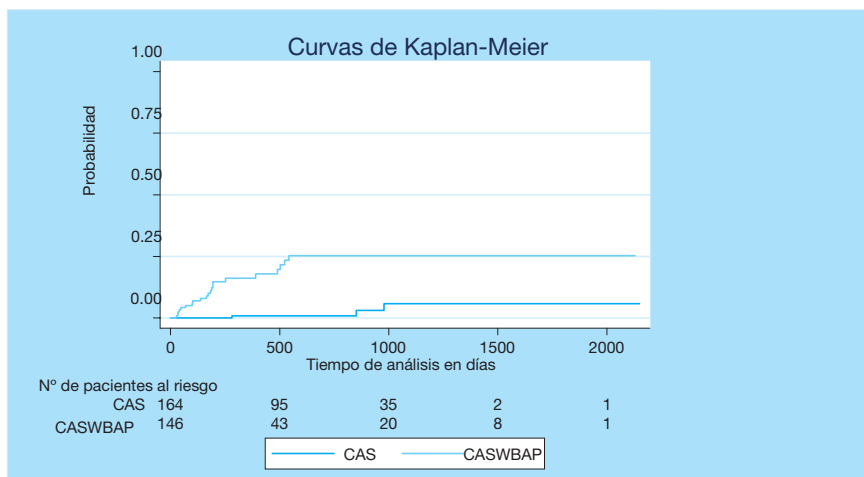
significativas entre estas probabilidades a lo largo del tiempo independientemente del tipo de tratamiento ($P = 0,9196$).

Gráfica 6.- Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia según tipo de intervención



La gráfica 7 muestra la evolución del grado de re-estenosis carotídea post-inserción de stent a lo largo del seguimiento de los pacientes, informando sobre las probabilidades de que éstos superen un 70% de re-estenosis. En el grupo de CASWBAP estas probabilidades son más altas que en el grupo de CAS. La probabilidad correspondiente al grupo de CAS permanece por debajo de 6% durante todo el seguimiento, mientras que las del grupo de CASWBAP llegan a alcanzar un 25%, si bien el número de pacientes que permanecen en seguimiento es muy bajo. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($P < 0,0001$).

Gráfica 7.- Curvas de Kaplan-Meier para re-estenosis superior al 70% según tipo de intervención.



IV. 3. Resultados de seguridad

La tabla 10 muestra la distribución de frecuencias de las complicaciones registradas según tipo de intervención recibida por los pacientes. Además se exponen los P-valores, potencias y tamaños muestrales necesarios para garantizar una potencia del 80% con las estimaciones obtenidas de cada una de las comparaciones entre ambos grupos de intervención.

En general la incidencia de las complicaciones en ambos grupos es baja, no superando el 5% salvo, para la bradicardia y la hipotensión, 6% y 8% respectivamente para el grupo de CAS; en el grupo de CASWBAP sólo una complicación menor supera el 5%, esta es el hematoma/sangrado en el sitio de punción, con un 8,5% de incidencia.

En la comparación de la incidencia de accidente isquémico transitorio existen diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,038$), dándose más frecuentemente en el grupo de CASWBAP. Por otro lado, existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hipotensión entre ambos grupos de tratamiento ($P = 0,0018$); siendo esta complicación más frecuente en el grupo de CAS. Para el resto de complicaciones obtenemos potencias de los contrastes muy bajas, la mayor de estas de tan sólo un 8,32% para “otras complicaciones neurológicas”.

Tabla 10.- Distribución de frecuencias de complicaciones según tipo de intervención					
Complicación peri operatoria	CAS (N)	CASWBAP (N)	P	Potencia	N*
Accidente isquémico transitorio	1 (0,5%)	6 (3,4%)	0,038	-	-
Ictus	1 (0,5%)	2 (1,1%)	0,4921	0,0326	3786
Amaurosis	1 (0,5%)	0 (0%)	0,3462	0,0217	1945
Arritmia	1 (0,5%)	0 (0%)	0,3462	0,0217	1945
Asistolia	1 (0,5%)	0 (0%)	0,3462	0,0217	1945
Bradicardia	12 (6%)	7 (4%)	0,365	0,0921	1962
Hematoma sangrado, perforación en sitio de procedimiento	5 (2,5%)	15 (8,5%)	0,0098	-	-
Hipotensión	16 (8%)	2 (1,1%)	0,0018	-	-
HTA	2 (1%)	0 (0%)	0,1822	0,0772	970
Insuficiencia renal	1 (0,5%)	1 (0,6%)	0,9309	0,0832	87851
Isquemia / infarto de tejido o de órganos	1 (0,5%)	0 (0%)	0,3462	0,0217	1945
Insuficiencia cardiaca congestiva	1 (0,5%)	0 (0%)	0,3462	0,0217	1945
Muerte no relacionada con el procedimiento (de 30 días de mortalidad)	7 (3,5%)	4 (2,3%)	0,4752	0,0551	3234
Náuseas / vómitos	3 (1,5%)	2 (1,1%)	0,7539	0,0311	13083
Muerte relacionada con el procedimiento	3 (1,5%)	3 (1,7%)	0,88	0,0449	62782
Oclusión arterial o trombosis, a distancia del sitio de punción	1 (0,5%)	1 (0,6%)	0,9309	0,0832	87851
Oclusión venosa / trombosis, a distancia del sitio de punción	1 (0,5%)	0 (0%)	0,3462	0,0217	1945
Otros (Cardiacos)	0 (0%)	1 (0,6%)	0,2871	0,0418	1620
Otros (gastrointestinal)	1 (0,5%)	0 (0%)	0,3462	0,0217	1945
Otros (neurológicos)	1 (0,5%)	1 (0,6%)	0,9309	0,0832	87851
Otros (relacionados con el dispositivo)	1 (0,5%)	0 (0%)	0,3462	0,0217	1945
Otros (respiratorias / pulmonares)	3 (1,5%)	1 (0,6%)	0,3765	0,0486	2230
Otros vasculares	1 (0,5%)	0 (0%)	0,3462	0,0217	1945
Shock hipovolémico	1 (0,5%)	0 (0%)	0,3462	0,0217	1945
Shock séptico	1 (0,5%)	0 (0%)	0,3462	0,0217	1945

IV. 4. Evaluación Económica

Resultados del modelo determinista

Los resultados del modelo determinista, proporcionan unos costes totales de 14.705 € y una ganancia en AVACs de 4,14 para la alternativa CASWBAP. Para la alternativa de tratamiento CAS se obtienen unos costes totales de 15.980 € y una ganancia en AVACs de 4,95. Esto se traduce en que la ratio coste-efectividad incremental tomando como base la alternativa CASWBAP es de 1.574 €/AVAC, es decir, que con la alternativa CAS existe un gasto incremental de 1.275 € por paciente durante el resto de la vida tras la intervención, viviendo 0,81 AVACs más.

Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

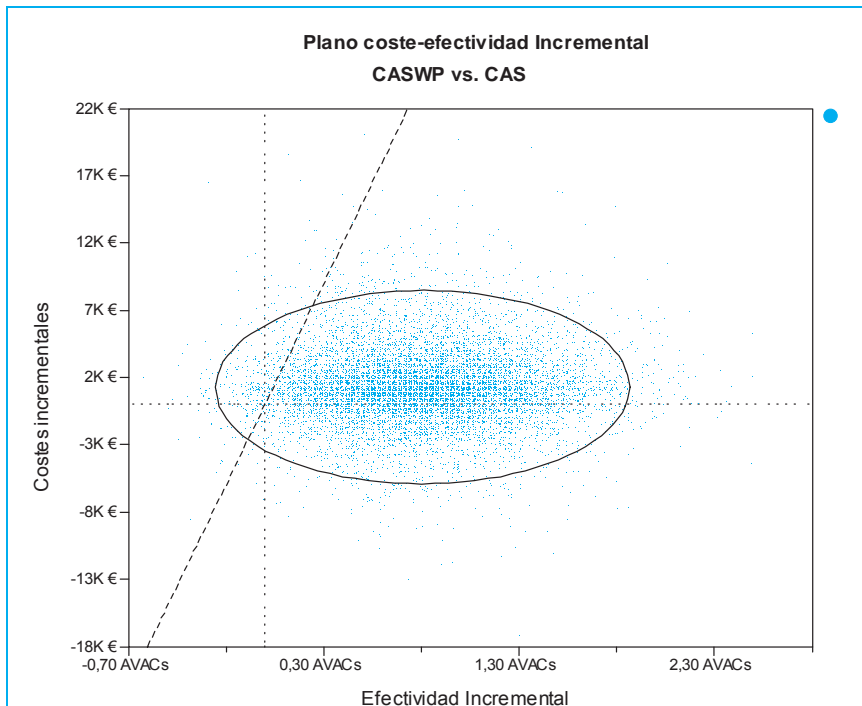
La tabla 11 muestra los resultados descriptivos de las simulaciones de Monte Carlo realizadas en el modelo.

Tabla 11.- Descriptivos de las simulaciones de Monte Carlo				
		Media	Intervalo de confianza 95%	
CAS	Coste (€)	15.998	11.510	20.485
	AVACs	4,95	4,6	5,3
CASWBAP	Coste (€)	14.675	11.029	18.321
	AVACs	4,15	3,4	4,89
Incrementales	Coste (€)	1.323	-4.395	7.041
	AVACs	0,81	-0,02	1,63

La ratio coste-efectividad media de las simulaciones de Monte Carlo es de 1.633 €/AVAC, tomando como base la alternativa CASWBAP.

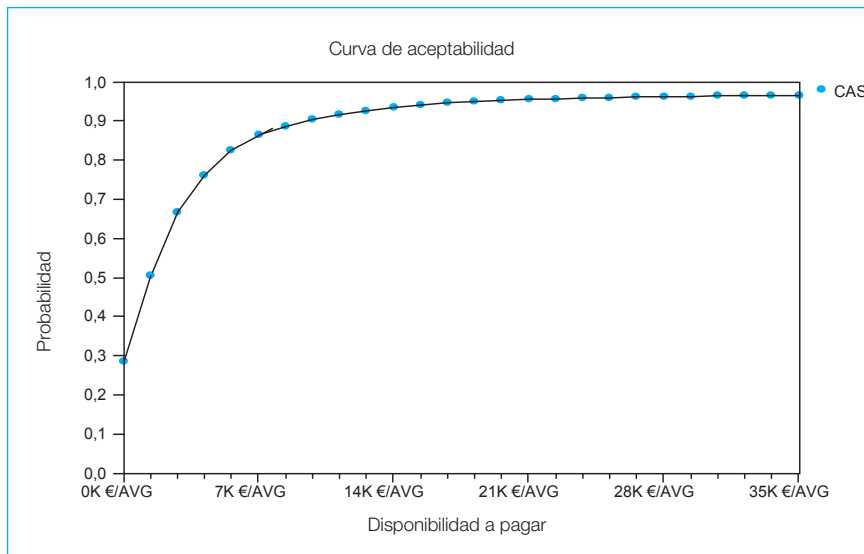
La gráfica 8 muestra el plano de coste-efectividad incremental, en el que se aprecia como con la gran incertidumbre que existe sobre los parámetros de modelo, puede ocurrir que la alternativa CAS sea más costosa que la alternativa CASWBAP o viceversa. Sin embargo, es mayor la probabilidad de que la alternativa CAS sea más costosa al haber más puntos de coste-efectividad por encima del eje horizontal.

Gráfica 8.- Plano de coste-efectividad incremental de la alternativa CAS frente a CASWBAP como base.



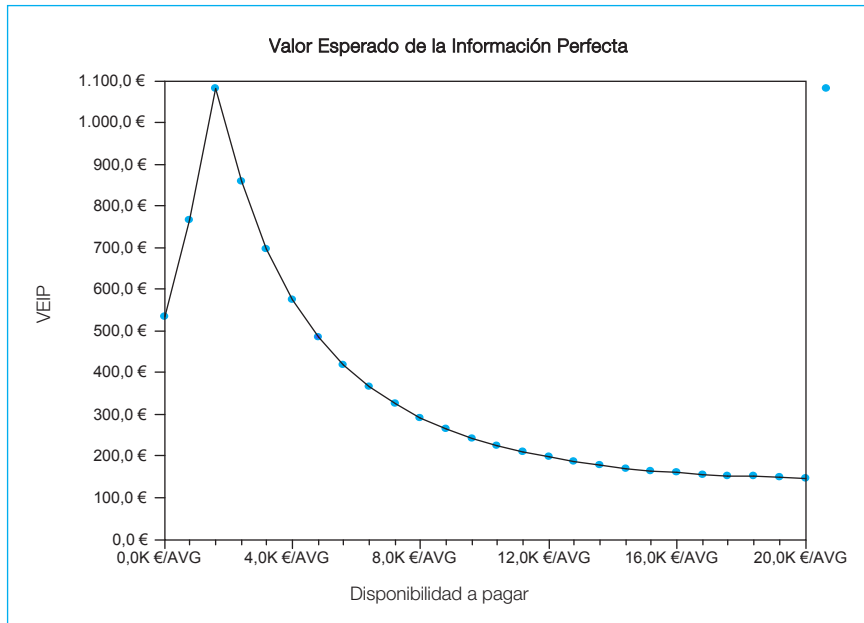
La gráfica 9 muestra la curva de aceptabilidad de ambas alternativas de tratamiento según un rango de disponibilidad a pagar de entre 0 €/AVAC y 35.000 €/AVAC. En ella se observan las probabilidades de que la alternativa CAS sea óptima según la disponibilidad a pagar. Por lo que se puede ver, para una disponibilidad a pagar de 0 €/AVAC hay una probabilidad tan solo de un 30% de que la alternativa óptima sea la de CAS y un 70% de que la alternativa óptima sea la de CASWBAP. Cuando la disponibilidad a pagar es de 30.000 €/AVAC la probabilidad de que la alternativa óptima sea CAS es superior a un 95%. Aunque, por mucho que aumente la disponibilidad pagar nunca se alcanzan probabilidades superiores a un 98%, por lo que en caso de tomar una decisión se haría en un ambiente de incertidumbre.

Gráfica 9.- Curva de aceptabilidad de la comparación entre las alternativas de tratamiento (CASWBAP vs. CAS) según distinta disponibilidad a pagar.



La gráfica 10 muestra el valor esperado de la información perfecta por paciente para la decisión de implantar una u otra alternativa de tratamiento. Se observa que para una disponibilidad a pagar de 0 €/AVAC en cuyo caso se decidiría implantar la alternativa CASWBAP el coste de oportunidad que se podría perder al tomar una decisión es 552 € por cada paciente. Por otro lado, cuando la disponibilidad a pagar aumenta hasta 5.000 €/AVAC, en cuyo caso se decidiría implantar la alternativa CAS, el coste de oportunidad al tomar una decisión es de 400€.

Gráfica 10.- Valor esperado de la información perfecta por paciente según la disponibilidad a pagar



La gráfica 11 muestra el valor esperado de la información perfecta para toda la población según distintas disponibilidades a pagar. Tal como informa la gráfica, para una disponibilidad a pagar de 0 €, el coste de oportunidad anual perdido si se tomase una decisión sería 1,6 millones de euros. Si la disponibilidad a pagar de las autoridades sanitarias fuese de 15.000 €/AVAC o más el coste de oportunidad anual que se perdería seguiría superando los 0,5 millones de euros. Este coste podría ser invertido en investigación, para obtener mejor información que disipase la incertidumbre de seleccionar una u otra alternativa de tratamiento. Hay que notar que debido a la gran incertidumbre que existe en los resultados de las simulaciones por mucho que se aumente la disponibilidad a pagar siempre seguirá existiendo coste de oportunidad.

Gráfica 11.- Valor esperado de la información perfecta según la disponibilidad a pagar



V. Discusión

A pesar de que las pruebas científicas disponibles en la actualidad^{3,4,5,25,26} mantienen a la cirugía (endarterectomía) como el procedimiento terapéutico de elección frente a la estenosis carotídea sintomática (con estenosis superior al 50% evidenciada) y asintomática (cuando la estenosis es superior al 70%), la realidad de la práctica clínica^{24,35} nos muestra que en muchos centros sanitarios del mundo los procedimientos endovasculares se aplican con una frecuencia creciente. Atendiendo a la práctica cotidiana, CAS con protección cerebral parece haberse convertido en el tratamiento de elección para pacientes con estenosis carotídea tanto sintomáticas como asintomáticas^{36,37,38}. Un problema añadido a este, reside en la diversificación de alternativas de terapia endovascular que se aplican sin que se dispongan de pruebas científicas sobre la seguridad, efectividad y coste-efectividad comparada frente a la cirugía o entre ellas.

Sin embargo, la utilización de dispositivos de protección cerebral, destinada a reducir la incidencia de eventos cerebrovasculares asociada a la técnica endovascular, no ha demostrado claramente su eficacia y su seguridad respecto a las complicaciones clínicas³⁸ que pudieran acaecer cuando la utilización de stents carotídeos se realiza sin la utilización concomitante de dispositivos de protección cerebral. Más aún, para algunos autores, el uso de estos dispositivos incrementa la complejidad y riesgo de embolización durante su manipulación³⁸⁻⁴¹. Es por ello que tras el advenimiento de la técnica endovascular CAS, han ido surgiendo controversias con respecto a si esta se debe realizar con o sin protección¹⁸⁻²¹. Este estudio pretende ser de ayuda para informar tanto las decisiones clínicas como de financiación sobre el conjunto de técnicas endovasculares que están siendo utilizadas, de forma creciente, para hacer frente a la estenosis carotídea.

En este estudio se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con estenosis carotídeas intervenidos mediante dos técnicas endovasculares diferentes, en cuatro centros hospitalarios. Las técnicas endovasculares en comparación han sido, CAS, por sus siglas en inglés Carotid Artery Stenting y CASWBAP, también por sus siglas en inglés Carotid Artery Stenting Without Balloon Angioplasty and Protection. Ambas técnicas se diferencian básicamente en que la primera de ellas, CAS, además del stent, hace uso de un dispositivo de protección cerebral y de un balón de angioplastia para dilatar el stent tras su liberación, sin embargo, en la segunda, CASWBAP, se utiliza

solo el stent autoexpandible, lo que permite realizar el procedimiento simplemente liberando el stent en la posición deseada dejando que el stent se expanda naturalmente, sin hacer uso de balones de angioplastia y por lo tanto sin necesidad de utilizar dispositivos de protección cerebral²³.

La información sobre CASWBAP ha sido obtenida a partir de un único centro sanitario altamente especializado en técnicas endovasculares, con un alto grado de responsabilidad en el desarrollo y difusión de esta técnica a nivel internacional²³. La información sobre CAS ha sido obtenida de dos hospitales universitarios de referencia que podrían representar la práctica endovascular habitual en España. La incorporación, a este grupo, de un volumen importante de casos desde un hospital no español, altamente especializado en técnicas endovasculares, puede contribuir a la validez externa de los resultados obtenidos.

Este estudio es el primero que compara, la colocación de stent con dilatación y con utilización de dispositivos de protección cerebral, frente a la colocación de stent sin dilatación con balón ni uso de dispositivos de protección cerebral. Además es uno de los pocos estudios disponibles que ofrece información sobre pacientes tratados mediante la técnica CASWBAP, encontrándose sólo tres trabajos de series de casos publicados previamente en la literatura científica^{22,23,42}. Este estudio tiene la ventaja de comparar tanto la efectividad y la seguridad, como el coste-efectividad de las alternativas de tratamiento CAS y CASWBAP, algo que aún no está disponible en la literatura. Por esta razón, los resultados de este estudio son de interés para los pacientes a los que se les pueda ofrecer este tipo de procedimientos, además de para clínicos y financiadores.

Maynar et al. publicaron la serie más extensa realizada con la técnica CASWBAP; con 100 casos realizados, informando que el porcentaje de ictus/muerte a los 30 días fue de 2% (1 ictus mayor y 1 ictus menor)²³. Bussièrre y col. por su parte, observaron un porcentaje de ictus y muerte a los 30 días postprocedimiento del 7,2%⁴². Los porcentajes de ictus/muerte a los 30 días postprocedimiento que presenta este estudio fueron de 4.6 % para CASWBAP y de 5,5 % para el CAS.

Por otro lado, el porcentaje de accidentes isquémicos transitorios durante la etapa peri-procedimiento es mayor en la técnica CASWBAP que en la CAS, si bien la diferencia no es estadísticamente significativa. Aunque es importante destacar que todos los AITs en el grupo de CASWBAP ocurrieron en las horas posteriores al procedimiento y no

durante el mismo. Esto podría sugerir que el uso de dispositivos de protección cerebral no hubiese evitado la aparición de los mismos, pudiendo relacionarlos con el uso de stent de celdas abiertas en el grupo de CASWBAP, lo que podría favorecer el paso de los fragmentos de placa a través de dichas celdas a medida que este se expande en el tiempo.

El resto de los resultados obtenidos en este estudio muestran pocas diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas. De todas las variables examinadas sólo hemos encontrado diferencias significativas en el grado de re-estenosis durante el seguimiento post-intervención, que es mayor para CASWBAP; el número de accidentes isquémicos transitorios durante la etapa peri-procedimiento, que es mayor para la técnica CASWBAP; y para el número de depresiones hemodinámicas que en este caso se da con mayor frecuencia para el caso de la técnica CAS.

Con respecto al porcentaje de re-estenosis, si bien se detectó mayor frecuencia en el grupo de CASWBAP y suscitaron la realización de una posterior angioplastia en todos los casos, cabe señalar que en ningún caso éstas fueron sintomáticas. Esto se debe a que el ictus isquémico es principalmente embólico y no hemodinámico, por lo que la hiperplasia neointimal, causante de la re-estenosis, actuaría estabilizando la placa y por consiguiente reduciendo el riesgo embólico^{25,43,44}.

Con respecto a la depresión hemodinámica, el bajo porcentaje encontrado en CASWBAP en relación con CAS, se debe a la no realización de angioplastia posterior a la colocación de stent. La angioplastia produce un sobrestiramiento brusco de los baroreceptores carotídeos con el consiguiente riesgo de hipotensión, bradicardia y asistolia⁴⁵. El porcentaje de bradicardia, hipotensión y asistolia encontrado en CASWBAP fue de 5,5% y de 14,5% para CAS, lo que resulta estadísticamente significativo. En la literatura publicada, el porcentaje de hipotensión después del CAS varía de 10% al 42%, y el de bradicardia de 27% a 37%⁴⁶⁻⁵².

La inestabilidad hemodinámica sostenida ocurre en una proporción significativa de pacientes en el período inmediato después de CAS, lo que requiere la necesidad de monitorización continua en UCI de signos vitales al menos durante 12 horas⁵¹. Con la técnica de CASWBAP por el contrario, los pacientes pueden pasar a planta de cuidados normales directamente sin la necesidad de monitorización continua ni la utilización de drogas vasopresoras²³.

Ninguna otra de las variables consideradas muestra un comportamiento estadísticamente diferente entre las técnicas en comparación. De hecho para los resultados de efectividad producidos por las curvas de Kaplan-Meier, tanto para los eventos cerebrovasculares como para la supervivencia general, las estimaciones de las probabilidades son similares mientras el número de pacientes en seguimiento es aproximadamente el mismo para ambos grupos de tratamiento. Lo mismo ocurre en el caso de las complicaciones perioperatorias, por lo que no se puede asegurar que ninguna de las dos técnicas conlleve un riesgo superior para los pacientes.

Es importante tener en cuenta que estos resultados proceden de dos grupos que no son homogéneos. De hecho, se ha demostrado estadísticamente que los pacientes del grupo CASWBAP son 2 años mayores que los del CAS, lo que podría contribuir a los resultados observados. En coherencia con lo anterior, este mismo grupo de pacientes muestra una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular (ictus previos, angina inestable, fibrilación auricular, oclusión carotídea contralateral, etc.), que también podrían condicionar los resultados observados para esta técnica.

Respecto a los resultados económicos, este estudio muestra que la técnica CASWBAP tiene un menor coste que la técnica CAS tanto en costes de intervención, como en costes a lo largo del resto de la vida de los pacientes. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto que existe un gran nivel de incertidumbre en los resultados obtenidos. Esta incertidumbre se ve claramente en la dispersión de la nube de puntos representada en el plano coste-efectividad. Además, los resultados de la curva de aceptabilidad, no muestran probabilidades suficientemente altas como para que un decisor pueda confiar que su decisión es la acertada. Es por ello por lo que se ha decidido cuantificar esta incertidumbre, mediante el uso de la metodología propuesta por Karl Claxton³⁴. De esta forma se obtienen los costes de oportunidad perdidos al tomar una decisión que podría ser errónea. Estos costes de oportunidad han sido cuantificados en más de 1,6 millones de euros anuales para el total de la población española. Por lo que, cualquier decisor debería tener en consideración, que para una disponibilidad a pagar de 0 €/AVAC existe un 30% de probabilidades de errar en la decisión y hacer perder al estado más de 1,6 millones de euros.

Debido a que no hemos podido encontrar ninguna evaluación económica previa entre las dos técnicas endovasculares en estudio, se hace imposible comparar estos resultados con los de otros trabajos anteriores. Sin embargo, sí que existen dos evaluaciones económicas

completas, con bases metodológicas similares al de este estudio que comparan la técnica CAS con la endarterectomía carotídea^{28,53}. El modelo desarrollado en nuestro estudio es similar al propuesto por Kilaru et al²⁸, con la única limitación, por nuestra parte, de que no hemos podido desagregar los ictus en menores y mayores debido a la falta de información disponible para hacerlo. Para Kilaru et al, el coste de la intervención CAS, en el año 2003, asciende a 10.133\$, lo que supone un valor aproximado a los 11.389 € obtenidos en este estudio. Estos costes son superiores a los obtenidos para Kilaru et al para la endarterectomía carotídea (7871\$) que se asemejan a los 8.293 € obtenidos en este estudio para la intervención mediante la técnica CASWBAP. Este mismo autor informa que los costes a lo largo de vida de los pacientes sometidos a CAS son de 35.789 \$; mientras que en nuestro estudio son de 15.998 €. Esta importante diferencia puede estar explicada, al menos en parte, por las estimaciones del coste de la discapacidad producida por un ictus que, en el caso de Kilaru fueron de 52.019\$ para el primer año y 27.336\$ para los siguientes. En nuestro caso hemos utilizado una fuente española que estimó estos costes en unos 7.298 € de media para las personas con una discapacidad mayor o menor, tras el padecimiento de ictus.

La evaluación económica publicada por Janssen et al⁵³ no es directamente comparable ya que no muestra los costes totales de la vida del paciente. Sin embargo, por tratarse de un estudio europeo y más reciente, permite comprobar que los costes asociados a los cuidados por discapacidad se asemejan bastante a los utilizados en nuestro estudio.

Este estudio tiene importantes debilidades que limitan la validez tanto interna como externa de los resultados obtenidos. La mayoría de ellas se deben al carácter retrospectivo del estudio. Al tratarse de una exploración retrospectiva de las historias clínicas de varios centros diferentes y en países diferentes no está totalmente claro que los criterios de selección de pacientes e indicación terapéutica sean homogéneos entre ambos grupos de tratamiento. Por otro lado la calidad de la información recogida está sujeta a la calidad de los registros hospitalarios examinados. El carácter retrospectivo del estudio y la utilización de registros de historias clínicas como fuente de información ha obligado a la utilización de grupos de pacientes que se muestran heterogéneos para algunas variables relevantes predictoras de los resultados de interés. Así, tanto la mortalidad como la incidencia de ictus tras la intervención endovascular están asociadas a la edad y a la mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular, que en este

estudio afectan más intensamente al grupo de pacientes de CASWBAP. Es, asimismo, importante señalar que todos los pacientes de CASWBAP fueron aportados por el mismo centro sanitario que se caracteriza por disponer de uno de los grupos profesionales internacionalmente más expertos y activos en el desarrollo y aplicación de técnicas endovasculares. Este hecho limita la validez externa de los resultados de este grupo. Los resultados ofrecidos por el grupo CAS proceden de hospitales universitarios de Canarias y Roma, que sí que podrían representar la práctica clínica habitual y dotarlos de validez externa.

No podemos saber en qué medida estas limitaciones puedan hacer que los costes adicionales de intervención mediante la técnica CAS (catéter con balón, dispositivos de protección cerebral, mayor necesidad de estancia hospitalaria), no logren hacer que la técnica CASWBAP sea un procedimiento con mejor relación coste-efectividad.

Las pruebas científicas aportadas en este primer estudio comparativo sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad de CAS frente a CASWBAP, a medio-largo plazo, mantienen a estas tecnologías en el estatus de tecnologías prometedoras para las que habría que determinar el subgrupo de pacientes que podría optar al mayor beneficio clínico y de coste-efectividad.

A pesar de que este estudio aporta la primera información comparativa sobre el valor de estos dos tipos de técnicas endovasculares, las limitaciones del diseño del estudio obligan a la realización de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, idealmente multicéntricos (para favorecer reclutamientos amplios y contribuir a la validez externa de los resultados), para mejorar la información a clínicos, financiadores y pacientes. Sigue siendo necesario disponer de información prospectiva, científicamente válida, que clarifique las indicaciones más apropiadas para cada tipo de técnica endovascular. Mientras no sea posible desarrollar ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA), seguirá siendo necesario disponer de información de la mayor calidad procedente de registros.

El uso experimental de nuevas técnicas endovasculares debería quedar limitado a la realización de ECCA, requiriendo, por tanto, de consentimiento informado para la participación. Fuera de este entorno, no es justificable, ni ética ni económicamente el uso experimental de estos dispositivos.

VI. Conclusiones

- Los resultados de efectividad de las dos alternativas de tratamiento examinadas en el presente trabajo (CAS o CASWBAP) son similares, por lo que no se puede asegurar que ninguna de las dos alternativas sea más efectiva que la otra, ya que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas que lo demuestren.
- La probabilidad de reestenosis es mayor en grupo de CASWBAP que en el grupo de CAS. Si bien hay que tener en cuenta la heterogeneidad entre las muestras de pacientes pertenecientes a ambos grupos de tratamiento.
- Los resultados de seguridad son similares para ambas alternativas, por lo que no se puede asegurar que la seguridad del tratamiento endovascular carotideo venga determinada por el uso de una u otra técnica de tratamiento (CAS o CASWBAP).
- En términos medios, el coste total durante toda la vida de los pacientes intervenidos mediante la técnica CASWBAP es 1.323 € menor que el de los pacientes intervenidos mediante la técnica CAS. Aunque debido a variabilidad de los resultados, estos resultados no son concluyentes.
- En términos medios, la supervivencia ajustada por calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes intervenidos mediante la técnica CASWBAP es 0,8 AVACs menor que la de los pacientes intervenidos mediante la técnica CAS. Aunque debido a variabilidad de los resultados, estos resultados no son concluyentes.
- No es el momento de tomar una decisión final para establecer la práctica clínica en ninguna de las técnicas sujetas a estudio en el presente informe (CAS o CASWBAP) debido al elevado coste de oportunidad existente a causa de la incertidumbre en los resultados obtenidos.
- Es el momento de invertir el coste de oportunidad presentado en el presente trabajo en un nuevo ensayo clínico que disipe la incertidumbre que se ha constatado en el presente trabajo.

VII. Contribución de los autores

- *Juan Manuel Ramos Goñi.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud – Contribución realizada: Ha participado en las fases de diseño, recogida de la información, análisis de los datos, interpretación de resultados y redacción del informe.
- *Sebastián Baldi.* Departamento de Terapéutica endoluminal de Hospiten Rambla. Contribución realizada: Ha participado en las fases de diseño, interpretación de resultados, redacción, corrección y supervisión del informe.
- *Helio Valles González.* Sección de Radiología Vascul ar Intervencionista. Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Canarias - Contribución realizada: Ha participado en las fases de diseño y recogida de la información.
- *Giovanni Simonetti.* Departamento de Diagnóstico por Imagen, Imagen Molecular, Intervenciones Radiológicas y Terapia de Radiación, del Hospital universitario Tor Vergata, Roma, Italia. - Contribución realizada: Ha participado en las fases de diseño, recogida de la información.
- *Enrique Buceta.* Sección de Radiología Vascul ar Intervencionista. Servicio de Radiodiagnóstico Del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria - Contribución realizada: Ha participado en las fases de diseño y recogida de la información.
- *Manuel Maynar.* Departamento de Terapéutica endoluminal de Hospiten Rambla. Contribución realizada: Ha participado en las fases de diseño, interpretación de resultados, corrección y supervisión del informe. Creación del modelo clínico.

Revisores externos

- *Javier Mar Medina.* Unidad de gestión sanitaria. Hospital Alto Deba.
- *José Ignacio Bilbao Jaureguizar.* Jefe de la unidad de Radiología Vascul ar Intervencionista. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

- *José Miguel Esteban Solano*. Unidad de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Central de Asturias.

VIII. Bibliografía

1. Stroke and Cerebrovascular Disease. The National Advisory Neurological Disorders and stroke Council. Bethesda: National Institutes of Health Report, 1992: 26-27.
2. Beguiristain JM, Mar J, Arrazola A. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Neurol* 2005;40:406-11.
3. 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):445-453.
4. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid artery: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ESCT). *Lancet* 1998; 351: 1379-87.
5. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339(20):1415-1425.
6. Seiden SW. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Jama* 1995; 274(19):1506; author reply 1506-1507.
7. Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 2003;34(3):813-819.
8. Roubin GS, New G, Iyer SS, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation* 2001; 103(4):532-537.
9. Wholey M, Wholey M, Mathias K, Roubin G, Dietrich E, Henry M et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50:160-7.
10. Reimers B, Schluter M, Castriota F, Tubler T, Corvaja N, Cernetti C, et al. Routine use of cerebral protection during carotid artery stenting: results of a multicenter registry of 753 patients. *Am J Med* 2004 15; 116: 217-22.

11. Castriota F, Cremonesi A, Manetti R, et al. Impact of cerebral protection devices on early outcome of carotid stenting. *J Endovasc Ther* 2002; 9(6):786-792.
12. Castro-Reyes E, González-García A, en representación del Grupo Español de Neurorradiología Intervencionista (GENI.) Tratamiento endovascular de la enfermedad Carotídea. Situación actual, aspectos técnicos y capacitación profesional. *Rev Neurol*. 2005; 41 (12): 749-756.
13. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid- artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351(15):1493-1501.
14. Schluter M, Tubler T, Steffens JC, Mathey DG, Schofer J. Focal ischemia of the brain after neuroprotected carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(6):1007-1013.
15. Higashida RT, Meyers PM, Phatouros CC, Connors JJ, 3rd, Barr JD, Sacks D. Reporting standards for carotid artery angioplasty and stent placement. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15(5):421-422.
16. Sztrihá LK, Voros E, Sas K, et al. Favorable early outcome of carotid artery stenting without protection devices. *Stroke* 2004; 35(12):2862-2826.
17. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60(2):259-266.
18. Reimers B, Corvaja N, Moshiri S, Saccà S, Albiero R, Di Mario C, Pascotto P, Colombo A. Cerebral protection with filter devices during carotid artery stenting. *Circulation* 2001 Jul 3;104(1):12-5.
19. Cremonesi A, Manetti R, Setacci F, Setacci C, Castriota F. Protected carotid stenting: clinical advantage and complications of embolic protection devices in 442 consecutive patients. *Stroke* 2003; 34:1936-1943.
20. Cardaioli P, Giordan M, Panfili M, Chioin R. Complication with an embolic protection device during carotid angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62(2):234-236.
21. Eckert B, Zeuner H. Carotid artery stenting with or without protection devices? Strong opinions, poor evidence. *Stroke* 2003; 34: 1941-1941.

22. Lownie SP, Pelz DM, Lee DH, Men S, Gulka I, Kalapos P. Efficacy of Treatment of Severe Carotid Bifurcation Stenosis By Using Self-Expanding Stents without Deliberate Use of Angioplasty Balloons. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(5):1241-1248.
23. Maynar M, Baldi S, Rostagno R, Zander T, Rabellino M, Llorens R, Alvarez J, Barajas F. Carotid stenting without use of balloon angioplasty and distal protection devices: preliminary experience in 100 cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Aug;28(7):1378-83.
24. Ringleb PA, Allemberg J, Bruckman H, Eckstein H,H, Fraedrich G, Hartman M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 368: 1239-1247, 2006.
25. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study(CAVATAS): a randomised trial. CAVATAS investigators. *Lancet* 2001;357: 1729-37.
26. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1589–1595.
27. Sheiban I, Sillano D, Biondi-Zoccai G, Chieffo A, Colombo A, et al. Incidence and Management of Restenosis After Treatment of Unprotected Left Main Disease With Drug-Eluting Stents 70 Restenotic Cases From a Cohort of 718 Patients: FAILS (Failure in Left Main Study). *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 54, No. 13, 2009.
28. Sashi Kilaru, Peter Korn, Karthikeshwar Kasirajan, Thomas Y. Lee, Frederick P. Beavers, Ross T. Lyon, Harry L. Bush, and K. Craig Kent. Is carotid angioplasty and stenting more cost effective than carotid endarterectomy? *J Vasc Surg* 2003;37:331-9.
29. Mar J, Begiristain JM, Arrazola A. Cost-effectiveness analysis of thrombolytic treatment for stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(3):193-200.
30. Andrew Briggs, Mark Sculpher, Karl Claxton. *Decision Modeling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press. 2006.

31. P. Irimia Sieira. El coste de las enfermedades neurológicas. *Neurología* 2008;23(1):1-3.
32. Fagan SC, Morgenstern LB, Petitta A, Ward RE, Tilley BC, Marler JR, Levine SR, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Frankel M, Brott TG, Walker MD. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NINDS rt-PA Stroke Study Group. *Neurology*. 1998 Apr;50(4):883-90.
33. Sinclair SE, Frighetto L, Loewen PS, Sunderji R, Teal P, Fagan SC, Marla CA: Cost-utility analysis of tissue plasminogen activator therapy for acute ischaemic stroke. A Canadian healthcare perspective. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 927-936.
34. Claxton K. Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new care technologies. *Health Economics*. 1999; 8(3):269-74.
35. Goodney PP, Schermerhorn ML, Powell RJ: Current status of carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 43: 406-411,2006.
36. Roffi M, Yadav JS. Carotid stenting. *Circulation*. 2006 Jul; 114(1):e1-4.
37. Roubin GS, Iyer S, Halkin A, Vitek J, Brennan C. Realizing the potential of carotid artery stenting: proposed paradigms for patient selection and procedural technique. *Circulation*. 2006 Apr 25; 113(16):2021-30.
38. Cloft HJ. Distal protection: maybe less than you think. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Mar; 29(3):407-8.
39. Hammer FD, Lacroix V, Duprez T, Grandin C, Verhelst R, Peeters A, Cosnard G. Cerebral microembolization after protected carotid artery stenting in surgical high-risk patients: results of a 2-year prospective study. *J Vasc Surg*. 2005 Nov; 42(5):847-53.
40. Vos JA, van den Berg JC, Ernst SM, Suttorp MJ, Overtom TT, Mauser HW, Vogels OJ, van Heesewijk HP, Moll FL, van der Graaf Y, Mali WP, Ackerstaff RG. Carotid angioplasty and stent placement: comparison of transcranial Doppler US data and clinical outcome with and without filtering cerebral protection devices in 509 patients. *Radiology*. 2005 Feb; 234(2):493-9.
41. Lal BK, Kaperonis EA, Cuadra S, Kapadia I, Hobson RW 2nd. Patterns of in-stent restenosis after carotid artery stenting:

- classification and implications for long-term outcome. *J Vasc Surg.* 2007 Nov;46(5):833-40.
42. Bussière M, Pelz M, Kalapos P, Lee D, Gulka I, Leung A, Lownie SP. Results using a self-expanding stent alone in the treatment of severe symptomatic carotid bifurcation stenosis. *J. Neurosurg* 109: 454-460, 2008.
 43. Gallerini S, Chiti A, Morelli N, Orlandi G. Regarding "In-stent restenosis after carotid artery stenting is asymptomatic because of low embolic potential". *J Vasc Surg.* 2008 Jul; 48(1):257-8.
 44. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M et al. Frequency and Determinants of Postprocedural Hemodynamic Instability After Carotid Angioplasty and Stenting. *Stroke* 1999;30:2086-93.
 45. Gupta R, Abou-Chebl A, Bajzer CT, Schumacher HC, Yadav JS. Rate, predictors, and consequences of hemodynamic depression after carotid stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8):1538-43.
 46. Leisch F, Kerschner K, Hofmann R et al. Carotid sinus reactions during carotid artery stenting: predictors, incidence and influence on clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58:516-23.
 47. Dangas G, Laird JR, Jr., Satler LF, Mehran R, Mintz GS, Larrain G, Lansky AJ, Gruberg L, Parsons EM, Laureno R, Monsein LH, Leon MB. Postprocedural hypotension after carotid artery stent placement: Predictors and short- and long-term clinical outcomes. *Radiology.* 2000;215:677-683.
 48. Cayne NS, Faries PL, Trocciola SM, Saltzberg SS, Dayal RD, Clair D, Rockman CB, Jacobowitz GR, Maldonado T, Adelman MA, Lamperello P, Riles TS, Kent KC. Carotid angioplasty and stent-induced bradycardia and hypotension: Impact of prophylactic atropine administration and prior carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2005;41:956-961.
 49. Nonaka T, Oka S, Miyata K, Mikami T, Koyanagi I, Houkin K, Yoshifuji K, Imaizumi T. Prediction of prolonged postprocedural hypotension after carotid artery stenting. *Neurosurgery.* 2005;57:472-477; discussion 472-477.
 50. Pappada G, Beghi E, Marina R, Agostoni E, Cesana C, Legnani F, Parolin M, Petri D, Sganzerla EP. Hemodynamic instability after extracranial carotid stenting. *Acta Neurochir(Wien).* 2006;148:639-645.

51. Trocciola SM, Chaer RA, Lin SC, Ryer EJ, De Rubertis B, Morrissey NJ, McKinsey J, Kent KC, Faries PL. Analysis of parameters associated with hypotension requiring vasopressor support after carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg.* 2006; 43:714-720.
52. P. Lavoie, J. Rutledge, M.A. Dawoud, M. Mazumdar, H. Riina, and Y.P. Gobin. Predictors and Timing of Hypotension and Bradycardia after Carotid Artery Stenting. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, Nov 2008; 29: 1942 - 1947.
53. Janssen MP, de Borst GJ, Mali WP, Kappelle LJ, Moll FL, Ackerstaff RG, Rothwell PM, Brown MM, van Sambeek MR, Buskens E. Carotid stenting versus carotid endarterectomy: evidence basis and cost implications. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 Sep; 36(3):258-64; discussion 265-6. Epub 2008 Jul 22.