

*Carrera de Especialista en Cardiología
Residencias Cardiológicas Asociadas – UBA
Unidad Académica: Hospital “José María Ramos Mejía”
Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires
Ciclo: 2008 - 2009*

Tema:

**Revisión y Actualización del
Tratamiento Invasivo de la Estenosis
Carotídea Extracraneal Sintomática**

Número de Inscripción: 19

Indice

Introducción	3
Material y Métodos	5
Desarrollo	6
1. Historia natural	6
2. Fisiopatogenia	6
3. Definiciones	8
4. Endarterectomía carotídea	9
4.a. Evidencia	9
4.b. Análisis por subgrupos	12
4.b.1. Tiempo desde la manifestación de síntomas y la realización de la endarterectomía carotídea	12
4.b.2. Endarterectomía en la mujer	13
4.b.3. Otros subgrupos	14
4.c. Factores de riesgo asociado a mayor riesgo perioperatorio	15
5. Stent carotídeo	16
5.a. Estudios controlados y randomizados	16
5.b. Registros prospectivos de stent carotídeo	20
5.c. Dispositivos de protección embólica cerebral	20
6. Pacientes de alto riesgo	21
6.a. Población mayor de 80 años	24
7. Durabilidad de las intervenciones	26
8. Recomendaciones de las sociedades cardiovasculares	27
Discusión	29
Conclusión	35
Referencias bibliográficas	36
Figuras y Tablas	41

Introducción:

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a vasos de grande, mediano y pequeño calibre. Las arterias carótidas se comprometen con el paso del tiempo, desarrollando placas de aterosclerosis de composición variable que se pueden fragmentar produciendo fenómenos embólicos cerebrales. Los accidentes cerebro vasculares (ACV) y las muertes relacionadas con los mismos, se han incrementado a lo largo de las últimas dos décadas en las sociedades occidentales. Actualmente los ACV constituyen la tercera causa de muerte en la población occidental del primer mundo. Los últimos registros provenientes de EEUU y países europeos informan una incidencia anual de un primer evento de ACV de 213 casos cada 100.000 habitantes, esto conlleva a un gran costo en los servicios sanitarios, llegando en algunos países europeos a invertir entre el 3 y 5 % del presupuesto anual destinado a la salud.¹ En el transcurso del siglo XX comenzó la búsqueda de estrategias terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad carotídea, así es como en 1953 se realiza la primera endarterectomía carotídea (EAC) interna exitosa. Sin embargo entre las décadas del 60' y del 80' se observó una elevada indicación inapropiada de EAC. La elevada morbilidad perioperatoria lo que motivó una disminución en su realización.²⁻⁵ Recién a inicios de la década del 90' se realizaron los primeros estudios randomizados controlados (ECRs) que demostraron los beneficios de la EAC sobre el mejor tratamiento médico que existía en esa época. Sin embargo estos estudios se centralizaron en pacientes de riesgo clínico y quirúrgico intermedio, excluyendo a pacientes con comorbilidades cardiovasculares, respiratorias, clínicas y con dificultades en el abordaje quirúrgico. Este grupo en distintos registros implica cerca del 50 % de los pacientes con estenosis carotídea (EC) sintomática. Con el advenimiento de las técnicas endovasculares a fines de la década del 80', se generó un nuevo contexto terapéutico en el cual un procedimiento menos invasivo lograba un tratamiento exitoso de la EC, permitiendo a su vez el abordaje de lesiones de difícil acceso quirúrgico. Con el perfeccionamiento de la técnica y la amplia utilización en la enfermedad coronaria y vascular periférica, se comenzaron a realizar las primeras angioplastias con balón de la EC con resultados desalentadores por la elevada recurrencia de la misma y las complicaciones asociadas al procedimiento. Con el advenimiento de los *stents* y su implementación en el tratamiento de las placas carótidas, se inició una nueva etapa para las técnicas percutáneas, con la realización de múltiples estudios randomizados comparándolas con la EAC.

El objetivo de esta monografía consiste en realizar una revisión narrativa de la evidencia existente en el tratamiento invasivo de la estenosis carotídea interna extracraneal sintomática, como así también un análisis crítico de las recomendaciones nacionales e internacionales más importantes publicadas hasta julio de 2008 por las asociaciones médicas cardiovasculares y neurológicas. Se intentará responder las siguientes preguntas:

- 1) ¿Cuál es tratamiento invasivo de elección de la estenosis carotídea extracraneal sintomática al día de la fecha?
- 2) ¿Cuál es el tratamiento de elección en pacientes mayores de 75 años?
- 3) ¿Es correcto el término y la definición de “alto riesgo” utilizado para determinados grupos de pacientes?
- 4) ¿Existe evidencia suficiente para establecer el mejor tratamiento para los pacientes considerados de alto riesgo?

Metodología

Para realizar este trabajo se utilizaron artículos originales, revisiones, editoriales, guías y diferentes publicaciones buscadas a través de los portales de Internet de la base de datos de la biblioteca nacional de los Estados Unidos (Pubmed) y británica (Cochrane), de las principales revistas de medicina interna y cardiología del mundo. También se consultaron las bibliotecas de la Sociedad Argentina de Cardiología, de hospitales y se acudió al consejo de especialistas en el tema.

Una vez obtenido el material bibliográfico, se procedió a la clasificación del mismo por fecha y relevancia. Se analizaron en primer término los trabajos de revisión a partir de los cuales se obtuvo nueva bibliografía; y posteriormente los artículos originales, con el objetivo de realizar un análisis crítico y profundo del tema.

Todo el material analizado fue comprendido entre el año 1960 y el mes de julio de 2008.

Se utilizaron como parámetros de búsqueda los siguientes términos: estenosis carotídea sintomática, endarterectomía carotídea, *stent* carotídeo, angioplastia carotídea, balón de protección embólica, tratamiento, reestenosis, *symtomatic carotid stenosis*, *carotid endarterectomy*, *carotid stent*, *carotid angioplasty*, *embolic protection device*, *treatment*.

Desarrollo

1- Historia natural:

Los pacientes que debutan con un ACV, el riesgo de recurrencia se correlaciona con la severidad de la EC. Reducciones de la luz menor al 50 % presentan un riesgo anual de ACV del 3,7 %, entre 50 – 69 % el 4 % y entre 70 – 79 % un 12 %. Este incremento se mantiene hasta 2 a 3 años de ocurrido el ACV, luego comienza a reducir el riesgo hasta valores previos al evento isquémico (Fig.1). Sin embargo las oclusiones carotídeas se asocian paradójicamente a un riesgo anual del 2,2 %.^{2,5} Luego de un ACV o un accidente isquémico transitorio (AIT), la recurrencia del primero es entre un 4 – 8 % en el primer mes, 12 % en el primer año y entre un 24 – 29 % a los 5 años, en relación a los AIT en el primer mes 3 – 10 %, 10 – 14 % en el primer año y entre un 25 – 49 % a los 5 años.⁶

La prevalencia de enfermedad coronaria en esta población es entre el 20 y 30 %, siendo esta la primera causa de muerte. Por lo tanto algunas asociaciones recomiendan la evaluación del riesgo coronario en aquellas personas que presentan estenosis carotídea.⁷⁻⁸

2- Fisiopatogenia

La arterioesclerosis es una enfermedad crónica cuyo origen radica en la conjunción de múltiples factores de origen genético y ambiental. Se inicia en la vida intrauterina con el desarrollo de estrías de colesterol a nivel arterial que a través del tiempo conlleva a una disfunción endotelial, la cual constituye uno de los pilares de la patogenia de esta enfermedad. El endotelio es un órgano que posee múltiples funciones entre las cuales podemos destacar: participación en la homeostasis entre los factores protrombóticos y anticoagulantes, entre factores pro y antiinflamatorios, regulación en el tonismo vascular a través de la síntesis de distintas sustancias vasoactivas como las endotelinas y el óxido nítrico, síntesis de enzimas como la enzima convertidora de angiotensina (ECA) involucrada en el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), o la lipoproteinlipasa la cual participa en la regulación del metabolismo de sustancias lipídicas.⁹

Entre los factores que predisponen el desarrollo de esta enfermedad se encuentra aquellos no modificables por la intervención del hombre, como ser la herencia, variantes genéticas, la edad, el sexo, la raza; y aquellos modificables como

la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo (TBQ), la dislipemia (DLP), la diabetes (DBT), el sedentarismo, la obesidad y estados proinflamatorios como la gota.

La arterioesclerosis es una enfermedad que durante mucho tiempo es silente, generando progresivamente una injuria continua sobre el endotelio formando placas de ateroma en distintos vasos con el posterior daño de distintos órganos en forma subclínica o manifiesta. La EC como epifenómeno de la enfermedad arterioesclerótica, se caracteriza por el desarrollo de una placa intimal compuesta de calcio, lípidos y células inflamatorias en concentración variable que progresivamente va creciendo, disminuyendo el calibre de la luz del vaso. Generalmente se ubican en la bifurcación de la arteria carótida primitiva o en el tercio proximal de la arteria carótida interna, regiones donde se exponen a un mayor estrés parietal ocasionado por el flujo sanguíneo que transcurre a través de ellas. A diferencia de las lesiones coronarias en donde el desarrollo de un evento generalmente se basa en la ruptura y trombosis de una placa de ateroma, en las carótidas el fenómeno que con mayor frecuencia genera un ACV es el embólico (más de un 90 %). La sangre al atravesar una lesión estenosante genera un flujo turbulento que lentamente erosiona la superficie de la placa pudiendo generar pequeños desprendimiento de colesterol o el desarrollo de trombos que son arrastrados hasta la circulación cerebral. En el resto de los casos los eventos se pueden desencadenar por lesiones fijas que ante episodios de hipotensión extrema o hipoflujo generan un ACV en los territorios limítrofes donde se carece de circulación colateral, o por un accidente de placa con oclusión aguda de la arteria asociado o no a una disminución en el flujo a través del sistema carotídeo contralateral.¹⁰ Los componentes que conforman la placa de ateroma se pueden encontrar en proporciones variables, brindándole a la misma distintas propiedades y sobre todo distintos grados de vulnerabilidad. Las placas ricas en contenido lipídico, células inflamatorias y con bajo nivel de fibrosis en la capa externa, se asocian más con el desarrollo de fracturas en su superficie, favoreciendo el desarrollo de fenómenos protrombóticos y embólicos con el riesgo de impactar a nivel cerebral. Mientras que aquéllas con un contenido predominantemente cálcico, son mucho más estables presentando menos accidentes de placa.¹¹ Golledge y col realizaron un metanálisis de 11 estudios que comparaban la histología de las placas carotídeas extraídas de la trombondarterectomía realizadas en los estudios NASCET, ESCT y ACAS. Aquellas provenientes de pacientes sintomáticos presentaban mayor porcentaje de úlceras y placas rotas. Las mismas presentaban un corazón necrótico muy cercano a la capa fibrosa la cual a su vez se encontraba muy adelgazada e infiltrada con macrófagos y Linfocitos T.¹²

Bajo este paradigma surgen distintos tratamientos para intervenir en la placa de aterosclerosis, ya sea induciendo el desarrollo de placas más estables como a través del tratamiento farmacológico (aspirina, estatinas, IECA, etc), excluyendo la placa carotídea con la implantación de *stents* intracarotídeos o con la erradicación de la placa por medio de la EAC. Sin embargo, la EC extracraneal no es la única etiología posible de originar un ACV. La estenosis carotídea extracraneal es responsable del 8 al 29 % de todos los eventos de ACV isquémicos. Existen entidades patológicas de origen cardiovascular que pueden generar fenómenos cardioembólicos a nivel cerebral, u oclusiones arteriales de pequeño calibre en la circulación cerebral que desarrollan infartos lacunares, los cuales pueden producirse a lo largo del territorio perfundido por una arteria carótida estenosada, sin ser esta última la causante del evento. Este punto es muy importante ya que el tratamiento de EC extracraneal no evitaría el desarrollo de nuevos eventos isquémicos desencadenados por estos procesos etiopatogénicos. Henry y col realizaron un estudio observacional y prospectivo con 2885 pacientes enrolados en el estudio North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), los cuales eran evaluados por cuatro equipos diferentes cada vez que presentaban un evento isquémico cerebral, con el fin de determinar el probable origen etiológico del mismo. El mismo demostró que cerca del 20% de los ACV desarrollados en el mismo territorio de la EC eran de origen cardioembólico o por enfermedad de arterias de pequeño calibre.¹³

3- Definiciones

Para optimizar la interpretación de esta monografía se dispondrá de las definiciones de términos médicos que se utilizarán con mayor frecuencia.

Enfermedad carotídea sintomática: síntoma o signo focal neurológico cuya lesión isquémica se ubica en el territorio irrigado por la arteria carótida interna ipsilateral a la lesión. En forma arbitraria dada por los trabajos NASCET y ESCT la detección de la obstrucción carotídea debe ser dentro de los 4 a 6 meses de presentado el síntoma. Es importante aclarar que hay síntomas que erróneamente se le atribuyen a una EC que no lo son, como por ejemplo: vértigo, mareo y síncope.

Accidente cerebro vascular: síntoma o signo de foco neurológico que perdura por más de 24 hs (en el NASCET), o más de 7 días (en el ESCT). El estudio ESCT dentro de los ACV no incluyó a la *amaurosis fugax*, este último como todos los ACV que revirtieron antes de los 7 días fueron descriptos en forma separada.

- Accidente isquémico transitorio: (AIT) síntoma o signo neurológico que revierte antes de las 24 hs.
- ACV menor: secuela neurológica que no discapacita al pcte, establecido a través de la puntuación de Rankin , la cual categoriza como discapacitante a aquellos pacientes con valor menor o igual a 3.
- ACV mayor: secuela neurológica que discapacita al paciente o desencadena su muerte.
- ACV lacunar: síntoma motor, sensitivo o mixto, síndrome disartria – mano torpe, ataxia – síndrome ataxia – hemiparesia, mas tomografía de cerebro con evidencia de lesión en la sustancia blanca o en ganglio basales menores a 15 mm.
- ACV cardioembólico: evento isquémico asociado a fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio, aneurisma de Aorta ascendente o del cayado, trombo intracardiaco o valvulopatía.¹³

4 - Endarterectomía carotídea

4.a- Evidencia:

Durante el siglo XX se empezaron a realizar los primeros procedimientos quirúrgicos en el tratamiento de la EC, sin embargo, no existían hasta fines de la década del 70' ECRs a gran escala que evaluaran el beneficio o daño de la EAC. En Estados Unidos entre 1974 y 1985 se realizaron más de un millón de EAC, para esa época solo existían dos ECR con escasos números de pacientes que no demostraban beneficio de la intervención vs. el tratamiento médico. En 1987 se inició el estudio North American Symtomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) para evaluar la EAC vs. el mejor tratamiento médico presente al momento (aspirina, tratamiento antihipertensivo en caso de hipertensión arterial, drogas hipolipemiantes en caso de dislipemia, y consejo de abandono del hábito tabáquico) como prevención secundaria de ACV isquémico. Los puntos finales fueron: ACV fatal/no fatal o muerte de cualquier causa dentro de los 30 días de la cirugía y a los 5 años. Como criterio de inclusión los pacientes debían presentar: 1- un síntoma o signo de foco neurológico de origen isquémico que durase menos de 24 hs o > a 24 hs pero con secuela no discapacitante dentro de los 120 días previos a la randomización, 2- el foco isquémico debía ser ipsilateral a la arteria carótida comprometida, 3- el diagnóstico de la EC debía realizarse a través de una angiografía. El método utilizado para su medición compara la luz residual de la estenosis con la luz normal en un sector de la carótida interna

distal a la lesión (**Fig. 2**). Se excluían del estudio a aquellos pacientes mayores de 80 años (hasta 1991 donde se comenzaron a incluir), lesión intracraneal más severa que la carotídea, enfermedad cuya supervivida fuese menor a los 5 años, pacientes con enfermedad pulmonar, hepática severa, insuficiencia renal, como exclusiones transitorias se encontraban: diabetes e hipertensión arterial no controlada, angina inestable, infarto agudo de miocardio dentro de los últimos 6 meses, EAC contralateral en los últimos 4 meses, signos de disfunción neurológica progresiva o procedimiento quirúrgico mayor en los últimos 30 días. Los dos grupos a comparar presentaban características similares, 15% eran mayores de 75 años, 70% eran varones, 40 % presentaron como evento un AIT hemisférico, 45 % ACV hemisférico, 40 % fueron randomizados dentro de los 30 días del evento, 50 % tuvieron previamente AIT o ACV, 35 % tenían como antecedente IAM o angina inestable. Se estratificaron a los pacientes según el grado de estenosis en leve (obstrucción < 30 %), moderada (31 – 69 %) y severa (> 70 %). Luego de 659 pacientes enrolados se suspendió la rama de pacientes con EC mayor al 70 % por detectarse una RRA del 17 % (IC95%: 10 -24 %) de ACV ipsilateral a 2 años, con un NNT de 6 pacientes. El riesgo perioperatorio de ACV o muerte del 5,8 % (6,7 % incluyendo al IAM) y una mortalidad del 0,6 %. El beneficio fue dos veces mayor en aquellos con estenosis entre 90 – 99 %. En el seguimiento a 8 años en aquellos pacientes con EC > al 70 %, el riesgo de ACV ipsilateral discapacitante fue de 6,7 %; de ACV ipsilateral 15,2 %, de cualquier ACV 29,4 % y de cualquier ACV o muerte 46,6 % (Fig.3).⁶ Los pacientes con EC entre 50 – 69 % presentaron una RRA del 6,5 % a 5 años (1,3 % anual), con estenosis menores a 50 % no se observó beneficio alguno, mientras que en aquellos con EC < 30 % se observó mayor daño. La incidencia de complicaciones asociadas a la herida quirúrgica fue de 9 %, lesión de nervio craneano 8,6 %, complicaciones cardiovasculares 8,1 %, repartiéndose entre infarto agudo de miocardio (1,2 %), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (1,2 %) e hipotensión (2,4 %).^{6,14-15}

En paralelo, en Europa entre 1981 y 1994 se realizó el trabajo *European Surgery Carotid Trialist* (ESCT), estudio multicéntrico, controlado y randomizado por intención de tratar que enroló a 3024 pacientes con el fin de comparar el tratamiento médico óptimo del momento (ídem NASCET) vs. la EAC presentando como punto primario muerte o ACV a 30 días y al final del seguimiento (6 años). Como criterio de inclusión debían presentar algún grado de EC más un AIT o ACV leve sintomático ipsilateral a la lesión en los últimos 6 meses a la randomización. 1811 pacientes (60%) fueron asignados al tratamiento invasivo mientras que 1213 (40%) al tratamiento médico en quienes se trataba evitar o prolongar lo máximo posible la cirugía. Se

excluyeron a aquellos cuyo origen del ACV fuese cardioembólico o cuando la lesión fuese muy distal siendo de difícil acceso quirúrgico. Todos los pacientes eran evaluados previamente con angiografía carotídea. El método utilizado fue diferente al NASCET, ya que se comparó la luz residual de la estenosis con el diámetro local estimado del bulbo carotídeo.(Fig.2) El análisis por medio del método ESCT tiende a sobreestimar el grado de estenosis. La correlación entre ambos sería la siguiente: 70 – 79 % por ESCT equivaldría a 50 – 69 % por NASCET.¹⁶ Es importante aclarar que la definición de ACV utilizada fue diferente a la del NASCET (ver definiciones). Se realizó un seguimiento a 6,1 años promedio, con evaluaciones clínicas a los 4, 12 meses y luego anualmente. Los resultados fueron los siguientes: el riesgo perioperatorio para ACV o muerte fue de 7 % (15% fueron ACV fatales y 7 % por otra causa). La incidencia acumulada de ACV en el grupo control se incrementaba a mayor grado de estenosis y con el pasar del tiempo, estabilizándose entre los 2 a 3 años. Se observó beneficio en aquellos pacientes con EC mayor al 80 % (70 % por método NASCET). La incidencia de ACV ipsilateral para el grupo que recibió tratamiento quirúrgico y su control fue de 2 % vs. 20,6 % respectivamente (RRA: 18,6 %, $p<0,001$), para cualquier ACV o muerte 14,9 % vs. 26,5 % ($p=0,001$). Con el tratamiento de 1000 pacientes se evitarían 139 eventos isquémicos cerebrales. El riesgo quirúrgico de este subgrupo fue de 4,8 %. En aquellos con EC entre 70 - 79 % (50 – 69 % por método NASCET) muestra una tendencia al beneficio sin llegar a una diferencia estadísticamente significativa.¹⁷

Finalmente el *Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 (VA309)* fue un estudio randomizado, prospectivo, multicéntrico por intención de tratar realizado entre 1988 y 1991, cuyo objetivo era determinar si la EAC con tratamiento médico óptimo ($n=91$) vs. solo tratamiento médico ($n=98$) en pacientes con EC sintomática mayor a 50 % por método NASCET, diagnosticado por angiografía, brindaba protección contra la recurrencia de eventos isquémicos cerebrales dentro de los 30 días. Se incluyeron a 189 hombres que dentro de los 120 días de la randomización hubiesen presentado un evento isquémico no discapacitante. Los criterios de exclusión fueron similares a los del NASCET. Luego de 11,9 meses de seguimiento se observó una reducción significativa del punto primario a favor de la EAC (7,7 % vs. 19,4 %, RRA 11,7 %, $p=0,011$). El beneficio de la cirugía fue mayor en aquellos que presentaban una EC > 70 % (RRA 17,7 %, $p=0,004$). El estudio fue detenido precozmente dado los resultados publicados por el NASCET y el ESCT.¹⁸

Rothwell y col realizaron un reanálisis de todos los pacientes randomizados entre los estudios NASCET, ESCT y VA309 estableciendo el grado de estenosis a

través del método NASCET. 6092 pacientes fueron evaluados con un seguimiento de 35000 ptes / año. La EAC incrementó el riesgo de ACV ipsilateral a 5 años en EC < 30 % (n=1746, RRA - 2,2 %, p=0,05), no generó beneficio alguno en aquellos con EC entre 30 – 49 % (n=1429, RRA 3,2 %, p=0,6), beneficio marginal en EC entre 50 – 69 % (n=1549, RRA 4,6 %, NNT 21, p=0,04) y un gran beneficio en los pacientes con EC entre 70 – 99 % (n=1095, RRA 16 %, NNT= 6, p<0,001). Se observó una tendencia a favor de la EAC en aquellos con carótidas casi oclusivas en el seguimiento a 2 años (n=262 RRA 5,6% p=0,19), pero no hubo beneficio a 5 años (RRA -1,7 %, p=0,9).¹⁹

4.b - Análisis por subgrupo

4.b.1 - Tiempo desde la manifestación de síntomas hasta la realización de la endarterectomía carotídea

Mucho se ha discutido sobre el riesgo de realizar la EAC en los días cercanos a un ACV. Estudios tempranos han sugerido que la realización de la misma dentro de los primeros días del evento acarrea una elevada incidencia de hemorragia y ACV.²⁰⁻²¹ Esto generó que muchos cirujanos demorasen la intervención entre 4 a 6 semanas. Sin embargo es bien sabido que el riesgo de recurrencia luego de un primer evento isquémico cerebral se incrementa a medida que pasa el tiempo. Rothwell y col analizaron los datos en conjunto de los estudios NASCET y ESCT con un seguimiento medio de 66 meses. 5893 pacientes fueron clasificados según el tiempo entre el evento isquémico y la realización de la endarterectomía. 20 % de los pacientes fueron intervenidos dentro de las 2 semanas, 18 % entre 2 y 4 , 39% entre 4 y 12, finalmente 23 % luego de las 12 semanas. En relación al tipo ACV y el tiempo de realización de la cirugía no hubo diferencia significativa (p= 0.34). El riesgo de ACV ipsilateral, cualquier ACV o ACV discapacitante en el grupo tratamiento médico se reduce con el paso del tiempo. El beneficio de la EAC se reduce con el retraso de la cirugía, en pacientes con EC > 70% la RRA a 5 años para ACV ipsilateral o ACV y muerte perioperatorio en pacientes operados dentro de las dos semanas fue de 30,2 % (NNT= 3), entre las 2 y 4 semanas 15 % (NNT= 6), luego de las 4 semanas el NNT fue de 9 (**Fig. 4**). En los pacientes con EC entre 50 – 69 % solo se observó beneficio en aquellos intervenidos dentro de las 2 semanas (NNT=7). El beneficio de la EAC se reduce significativamente con el incremento del tiempo entre el evento y la randomización en las mujeres (p<0,001), pero no en hombres (p=0,74).²² Baron y col, realizaron una revisión del tema demostrando que el peso de la evidencia favorece a la intervención precoz como

la indicación más adecuada para prevenir nuevos eventos con una incidencia similar de complicaciones perioperatorias entre aquellos operados antes de las 3 semanas y aquellos intervenidos luego de ese período.²³ Bond y col realizaron un metanálisis de todos los estudios publicados entre 1980 y 2000 que evaluaron la EAC en EC sintomática, con el fin de determinar la chance de presentar un ACV o muerte en el perioperatorio según el tiempo entre el evento isquémico y la intervención quirúrgica. No se observó diferencia significativa entre los pacientes operados antes de las 6 semanas de aquellos realizados posteriormente. (OR: 1,13; IC95%: 0,79 – 1,62). Entre los pacientes intervenidos en forma urgente presentaron un riesgo perioperatorio del 19,2 % (IC95:10,7 - 27,8 %).²⁴

4.b.2 - Endarterectomía en la mujer

En distintos estudios poblacionales se ha demostrado que ha cualquier edad las mujeres presentan menor riesgo de ACV comparado con los hombres. Sin embargo, como las mujeres viven entre 5 a 10 años más que los hombres, y el riesgo de presentar un ACV se incrementa con la edad, la incidencia acumulada es mayor en este subgrupo. Los estudios randomizados que evaluaron la EAC se realizaron en una población predominantemente masculina. Los resultados en el subgrupo de las mujeres no lograron una diferencia estadísticamente significativa cuando fueron analizados en forma separada. El estudio NASCET y la rama sintomática del estudio ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) incluyeron 1208 mujeres y 2825 hombres, el riesgo perioperatorio fue en el primer grupo (7,6 % vs. 5,9 %). En aquellos ptes con EC entre 70 – 99 %, la RRA a 5 años fue similar en ambos grupos (15,1 %, NNT=7 en las mujeres vs. 17,1 %, NNT=6 en los hombres). Sin embargo en el grupo con EC entre 50 - 69 %, solo las mujeres con un perfil de alto riesgo, aquellas pacientes con algunos de los siguientes factores: ACV hemisférico (no ocular) como evento de presentación, antecedente de DBT, de ACV o IAM, > 70 años, ACV como evento inicial (no AIT), TA >180/100 se beneficiaron con la EAC (RRA: 8,9 %, NNT=11 a 5 años) mientras que en los hombres la RRA fue del 15,4 % con un NNT=7. En aquellas con bajo riesgo la RRA fue – 2,2 % y en los hombres de 7,6 %.²⁵⁻²⁷ Mattos y col evaluaron retrospectivamente 803 pacientes con EC sintomática > 50 % por el método NASCET, de los cuales 465 eran mujeres y 739 hombres. El grupo femenino presentó un mayor porcentaje de hipertensión y diabetes, mientras que el grupo de varones eran más tabaquistas. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de muerte y ACV a los 30 días de la cirugía (3,2 % vs. 5,3 %, p = 0,27).²⁸

4.b.3 - Otros subgrupos

Otro subgrupo de pacientes en los que se observó distintos resultados en relación al punto primario son aquellos que presentaban lesiones suboclusivas de la carótida. Las mismas corresponden a estenosis carotídeas del 99 % asociada a la ausencia de flujo anterógrado, y presencia de flujo retrogrado a nivel distal a la lesión. En el análisis por subgrupos realizados en los ECR, se observó que aquellos pacientes con suboclusión carotídea (SOC) que recibían solo tratamiento médico presentaban un riesgo de ACV anual similar a los ptes con EC < 50 % (riesgo anual de ACV ipsilateral de 2,2 %). En el estudio NASCET el 7,6 % de los pacientes presentaban SOC, este grupo no presentó mayor riesgo perioperatorio pero dado el bajo riesgo de ACV del grupo control, no se observó diferencia estadísticamente significativa con la EAC (RRA: 7,9 %, $p > 0,05$).^{6,26,29} En el estudio ESCT el subgrupo de pacientes con SOC presentaron un riesgo a 5 años del 5,1 %.³⁰ Una de las hipótesis para explicar estos resultados es el extremado bajo flujo postestenótico. Dado que el fenómeno embólico es el principal mecanismo de producción de eventos isquémicos cerebrales, para que se genere debe existir un flujo a través de la lesión para permitir su desplazamiento distalmente. Los pacientes con SOC el flujo es mínimo brindándole al cerebro cierta protección embólica.³¹

Otro subgrupo de pacientes que presentaron diferencias en los resultados fueron aquellos con eventos isquémicos oculares vs. hemisféricos. En el estudio NASCET el riesgo de ACV ipsilateral a 2 años en pacientes con EC > 75 % fue de 11,2 % luego de un evento isquémico ocular vs. 37,4 % luego de un ACV o AIT cerebral.^{6,32}

La presencia de ramas colaterales a la EC se incrementa a mayor grado de estenosis. En el estudio NASCET la presencia de colaterales en la angiografía en el grupo control se asoció con un menor riesgo de ACV (11,3 % vs. 27 %, $p = 0,005$), y de AIT a 2 años (19,1 % vs. 36 %, $p = 0,008$), mientras que en el grupo de EAC la incidencia acumulada de ACV fue 5,9 % vs. 8,4%, sin obtenerse diferencia significativa.^{6,33-34}

En el estudio NASCET cerca de un tercio de los pacientes enrolados presentaban EC en su porción intracraneana. Cuando la misma no era más severa a la de su porción extracraneana, el grupo con tratamiento médico presentó un mayor porcentaje de eventos en el seguimiento a 3 años (25,3 % sin EC intracraneal vs. 45,7 % en aquellos con EC mayor al 85 %), mientras que en el grupo de EAC presentaron

10 % vs. 8,6 % respectivamente (NNT: 6 vs. 3).^{6,32,35} Sin embargo en el estudio ESCT no se observó dicho beneficio.³²

4.c - Factores de riesgo asociados a mayor riesgo perioperatorio:

Los ECRs han demostrado el beneficio de la EAC en la prevención secundaria de eventos isquémicos en aquellos pacientes con EC moderada a severa cuando el cirujano a cargo demostraba tener un riesgo perioperatorio < 6 %. Con el fin de optimizar los resultados de la EAC se ha intentado identificar características que se asocien con un mayor riesgo perioperatorio y por ende con un menor beneficio de la EAC. A través del análisis de ECRs y de estudios observacionales, se han podido detectar ciertas variables que confieren mayor riesgo al paciente. Bond y col en su metanálisis descrito en párrafos anteriores, demostró que aquellos pacientes que presentaban eventos isquémicos oculares tuvieron un riesgo perioperatorio de 2,8 % (IC95%: 2,4 % - 3,2 %), entre los que se manifestaron como AIT hemisférico se observó un 5,5 % (IC95%: 4,7 % - 6,7%) y con ACV hemisférico un 7,1 % (IC95%:6,1 % - 8,1 %).²⁴ Tu y col a través del análisis de 6038 pacientes del registro de EAC de Ontario detectó 5 factores de riesgo asociados a un mayor riesgo perioperatorio entre los que se encontraban: historia de ACV o AIT (OR:1,75; IC95%: 1,39 - 2,2), antecedente de fibrilación auricular (OR:1,89 IC95%: 1,29 - 2,76), oclusión carotídea contralateral (OR:1,72; IC95%: 1,25 - 2,38), insuficiencia cardíaca congestiva (OR: 1,8; IC95%: 1,15 - 2,81) y DBT (OR:1,28; IC95%: 1,01 - 1,63).³⁶ Golledge y col evaluaron 469 pacientes con EC significativa sintomática detectando el ser de sexo femenino como otro factor de riesgo.³⁷

5 - Stent carotídeo

5. a - Estudios controlados y randomizados

Con el desarrollo y la perfección de las técnicas de APC, se comenzaron a confeccionar distintos ECRs, algunos con el fin de demostrar su superioridad y otros su equivalencia con respecto a la EAC. A principios de esta década se publicaron los resultados de los primeros ECR con mayor número de pacientes (ver **tabla 1**).

El ***Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study*** (CAVATAS), estudio exploratorio, prospectivo, randomizado, multicéntrico y multinacional que comparó EAC vs. angioplastia con balón e implementación selectiva de *stent* en 504 pacientes sintomáticos con EC > 30% (el método de medición se basó en el método de la carótida común el cual consiste en la relación entre el diámetro en el sitio de mayor estenosis y el de la arteria carótida común libre de enfermedad). El punto primario a evaluar fue la incidencia acumulada de ACV ipsilateral discapacitante o muerte dentro de los 30 días del procedimiento. Se excluyeron a aquellos pacientes con alto riesgo quirúrgico ya sea por factores clínicos como operativos, ACV discapacitante, trombo flotante intracarotideo, EC severa intracraneal y EC no factible de realizarse por vía endovascular. El diagnóstico no requería necesariamente la realización de angiografía digital. Hasta 1994 solo se realizaron APC con balón, luego con la aparición de los *stent* carotídeos, se dejó a criterio del intervencionista la utilización de los mismos. Solo se implementaron en el 26% de los casos, sin protección embólica cerebral. Todos los pacientes angioplastiados debían recibir aspirina 150 mg por lo menos 24 hs previas al procedimiento e indefinidamente posteriormente. El seguimiento se hizo a 3 años, siendo los controles realizados por neurólogos o médicos clínicos. No se observaron diferencias significativas en las características basales clínicas entre los dos grupos, el 93% de los pacientes operados recibieron anestesia general. El promedio de EC entre los dos grupos fue similar (75 % por NASCET). El análisis de los resultados mostró una incidencia de muerte o ACV discapacitante del 6 % en ambos grupos, de muerte o cualquier ACV de 10% en ambos grupos (p: NS), parálisis nervio craneano y hematoma cervical en el grupo *stent* de 0% vs. 9% (p<0,001) y 7% (p<0,001) respectivamente en el grupo EAC. La incidencia de reestenosis al año fue de 20% en el grupo *stent* vs. 5% en el de EAC (p<0,01).³⁸

En el estudio *Kentucky* un solo hospital randomizó 104 pacientes a EAC contra APC con *stent* sin protección embólica. La incidencia de ACV dentro de los 30 días del la randomización fue 2 % en EAC vs. 0% en APC.³⁹

El *WALLSTENT* fue un estudio multicéntrico, prospectivo promovido por la empresa productora del *stent* iniciado en el 2001. Se randomizaron 219 pacientes con EC mayor al 60% sintomática para AIT o ACV no discapacitante ipsilateral a la lesión dentro de los 120 días a angioplastia con colocación de *stent* sin dispositivo de protección embólica (DPEC) o EAC. El punto primario fue la incidencia acumulativa de ACV ipsilateral o muerte dentro de los 365 días. Luego del primer año se realizó un análisis interino observando los siguientes resultados para el punto primario: 12,1 % en el grupo *stent* vs. 3,6 % en el grupo EAC y de ACV mayor 3,7 % en grupo *stent* vs. 0,9 % en el de EAC. ($p=0,022$), la incidencia de ACV ipsilateral o muerte dentro de los 30 días del procedimiento fue 12,1 % en el grupo *stent* vs. 4,5 % en el grupo EAC ($p=0,049$). El comité de ética decidió detener el estudio por razones de seguridad, cuestionándose la falta de experiencia de los intervencionistas en la colocación de los *stent* que participaron del estudio. Este trabajo solo se publicó como resumen.⁴⁰

El estudio **SPACE** fue un estudio multicéntrico, multinacional prospectivo de no inferioridad que entre los años 2001 y 2006 randomizó 1200 pacientes con EC > 50% sintomática para AIT o ACV no discapacitante dentro de los 180 días al tratamiento a angioplastia con colocación de *stent* vs. EAC, con el fin de evaluar la incidencia de ACV ipsilateral o muerte dentro de los 30 días de la intervención. Se excluyeron a aquellos con antecedentes de sangrado cerebral dentro de los 90 días, HTA no controlada, aneurisma cerebral, enfermedad de base con esperanza de vida < 2 años, coagulopatía, alergia al contraste yodado, requerimiento de cirugía de revascularización miocárdica combinada, oclusión de la arteria, estenosis debido a compresión externa, reestenosis luego de endarterectomía o colocación de *stent*, estenosis por displasia fibromuscular o por irradiación, trombo flotante intracarotídeo y estenosis intracraneal de alto grado. El diseño del estudio se realizó bajo el principio de no inferioridad, la hipótesis nula consistía en demostrar la no diferencia en el punto primario entre la EAC y la APC con *stent*, siendo la misma significativa si era mayor a 2,5 %. Para obtener un poder del 80 % con un error alfa del 5 %, a una cola para una incidencia estimada del 5 %, se debía obtener un N de 1900 pacientes. Al haberse recluído la mitad de los mismos se realizó un segundo análisis interino, en el cual se redefinió el tamaño de la muestra dada la incidencia del punto primario hasta ese punto, reduciéndose a 1200. El diagnóstico del grado de estenosis como así también el seguimiento se realizó por medio de ultrasonido. En relación a la técnica

intervencionista todos debían recibir aspirina 100 mg más clopidogrel 75 mg los 3 días previos y posteriormente por lo menos durante un mes. El uso de dispositivos de protección embólica cerebral era dejado a criterio del médico a cargo. Ambas poblaciones eran similares no observándose diferencias significativas en ninguna de las características. El 27 % de los pacientes angioplastiados se utilizó un DPEC. Los resultados del estudio en relación al punto primario mostraron una incidencia del 6,34% en el grupo *stent* vs. 6,84% en el grupo EAC (OR: 1,09; IC95%: 0,69 - 1,72). En el análisis de puntos secundarios se evaluó: ACV discapacitante o muerte el cual lo presentó en un 4,67 % el grupo *stent* vs. 3,77 % en el grupo EAC (RR:1,25; IC95%: 0,71-2,22), cualquier ACV o muerte grupo *stent* 7,68 % vs. grupo EAC 6,51 % (RR: 1,19; IC95%:0,75 - 1,92). El test de no inferioridad brindó una $p = 0,09$; por lo que el estudio no pudo demostrar que el *stent* carotídeo fuese inferior a la EAC.⁴¹

Con el advenimiento de los DPEC, resurge la necesidad de actualizar los ECR con esta nueva tecnología. Los ECR más modernos fueron diseñados para demostrar la equivalencia de la APC con la EAC, entre ellos se encuentra el estudio ***Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis*** (EVA 3-S). El EVA-3S fue un estudio multicéntrico, randomizado por intención de tratar con el fin de demostrar la no inferioridad del *stent* carotídeo vs. EAC en relación al punto primario combinado de cualquier ACV o muerte dentro de los 30 días postratamiento. El mismo se llevó a cabo entre el año 2000 y 2005. En el primer análisis interino, al observar la incidencia del punto primario en el grupo quirúrgico, el tamaño de la muestra requerido para mantener un poder del 80 % debía ser de 4000 pacientes, sumada la falta de soporte económico se decidió detener el enrolamiento de ellos, y modificar el análisis de los datos por superioridad. Como criterio de inclusión debían ser pacientes mayores de 18 años con ACV hemisférico o *amaurosis fugax* dentro de los 120 días de la randomización y evidencia de estenosis carotídea entre 60 – 99 % por método NASCET. Los procedimientos debían realizarse dentro de las primeras dos semanas de la randomización. En 1/2003 el comité recomendó el uso de dispositivos para la protección embólica cerebral luego de los primeros 73 ptes randomizados, por observar una tendencia no significativa de mayor eventos en el grupo de pacientes tratados con *stent* sin protección embólica. Todos los pacientes tratados con *stent* debían recibir aspirina más clopidogrel 3 días antes del procedimiento y durante 30 días después. 527 pacientes fueron randomizados, 257 asignados al grupo de endarterectomía y 260 al grupo *stent*. Ambos grupos eran de características similares salvo la edad, en donde los pacientes operados en un 40,5 % eran > a 75 años versus 32 % en los pacientes con *stent* ($p=0,06$), y el acdte de ACV:

20 % en el grupo EAC vs. 12,6 % en el grupo *stent* ($p= 0,02$). En relación al procedimiento las EAC en un 73 % con anestesia general, mientras que en aquellos angioplastiados con *stent* 91 % recibieron protección embólica y 82% doble antiagregación. Los resultados con respecto al punto primario fue 3,9 % (IC95% 2-7,2%) en el grupo EAC vs. 9,6 % (6,4-14%) en el de *stent* (RR 2,5; IC95%: 1,2-5,1%) con aumento del riesgo en el grupo *stent* del 5,7 % con un número necesario para hacer daño de 17. La incidencia de ACV discapacitante más muerte fue de 1,5 % (0,5 - 4,2 %) en el grupo EAC vs. 3,4 % (1,7 - 6,7 %) en el de *stent* (RR 2,2; IC95%: 0,7 - 7,2). El RR de ACV o muerte no difirió entre los centros con menos de 20 angioplastias por año, entre 21 - 40 o > 40 procedimientos. A su vez no hubo diferencias entre intervencionistas experimentados y aquellos realizados por médicos acompañados de tutor. Se observó mayores complicaciones sistémicas y mayor lesión de nervios craneanos con la EAC.⁴²

Entre el año 2001 y 2002 se realizó la fase I del estudio ***Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting System*** (CARESS), el cual consistió en un trabajo multicéntrico prospectivo, no randomizado diseñado para determinar si la incidencia de ACV o muerte en los primeros 30 días era equivalente entre la EAC y la APC con *stent* y DPEC. Se randomizaron 439 pacientes con EC > 50 % de los cuales el 32 % eran sintomáticos, se exigía un riesgo quirúrgico tanto para el cirujano cardiovascular como para el intervencionista menor al 6 %. Con respecto a sus características basales no hubo diferencias significativas, a excepción del antecedente de EAC y APC previa, las cuales fueron más frecuentes en el grupo *stent* (30 % vs. 11 % $p < 0,0001$ y 6 % vs. 0% $p = 0,0002$ respectivamente). Los resultados no mostraron diferencia entre ambos grupos con respecto al punto primario (2 % vs. 2 %) como así también en el punto primario más IAM (EAC 3% vs. *stent* 2%).⁴³

En el año 2005 se publicó un metaanálisis realizado por la biblioteca Cochrane, en el que se analizó en conjunto 5 ECRs (*Kentucky, Leicester, CAVATAS, WALLSTENT* y *SAPPHIRE*). La chance de presentar un ACV o muerte a 30 días de la intervención entre los pacientes con APC y aquellos que se realizaron EAC fue de 1,33 (IC95%: 0,86-2,04), de muerte, ACV o IAM se obtuvo un OR: 1,04 (IC95%: 0,69 - 1,57). A un año de seguimiento no se observó diferencia significativa entre los dos tratamientos en el punto combinado de muerte y ACV. Se observó heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios.⁴⁴

5. b - Registros prospectivos de stent carotídeo

En los últimos 10 años con el desarrollo y perfeccionamiento de la técnica en la APC, se empezaron a formar una gran cantidad de registros multicéntricos. Algunos de ellos solventados por la industria. Mucho de ellos fueron realizados con el fin de ser aprobados por la *Food and Drug Administration*, para evaluar la durabilidad a largo plazo de los stent carotídeos y para evaluar los resultados de la APC en pacientes considerados de alto riesgo o la seguridad del procedimiento evaluando la incidencia a 30 días de ACV, muerte o IAM. La mayoría de los registros juntan para el análisis de los datos tanto a pacientes sintomáticos como asintomático, sin diferenciar los resultados por separado. En la **tabla 2** se brinda la lista de los registros de *stent* más importantes con los resultados a 30 días y a un año del punto primario combinado.⁴⁵

5. c - Uso de dispositivos de protección embólica cerebral

Con el desarrollo tecnológico de los *stent* y con el fin de reducir los eventos isquémicos asociados a la APC, se desarrollaron DPEC. Dentro de los DPEC podemos dividirlos en aquellos de colocación proximal o distal. Los primeros consisten en la insuflación de un balón a nivel de la carótida primita común y otro en la carótida externa lo que genera un flujo retrogrado a través de la carótida interna evitando la embolización distal. La desventaja de estos dispositivos es que son más largos que los distales, no se puede visualizar la estenosis al producirse el flujo reverso y se puede producir igualmente isquemia cerebral durante la inversión del flujo. Dentro de los de colocación distal se encuentran aquellos de mecanismo oclusivo (insuflación de balón distal a la lesión con aspiración de los fragmentos desprendidos de la placa) o con colocación de filtro permitiendo el flujo distal a la lesión, este último es el más utilizado actualmente.⁴⁶ Hasta el día de la fecha no se ha realizado ningún ECR para evaluar el beneficio de su utilización. En el año 2003 se publicó un metanálisis de estudios no randomizados y registros publicados entre 1990 y 2002, se juntaron 2357 APC sin DPEC y 839 con protección. Ambos grupos presentaban características basales similares, muchos de los estudios no diferenciaban los resultados entre pacientes con y sin síntomas. La incidencia de ACV o muerte a los 30 días tanto en sintomáticos como asintomáticos fue de 1,8 % en aquellos que se utilizó DPEC, contra el 5,5 % en los que no ($p < 0,0001$). Este efecto se debió principalmente a la disminución de ACV

menores (0,5 % vs. 3,7 % $p= 0,001$) y ACV mayores (0,3 % vs. 1,1 %, $p= 0,05$), no se observó diferencia significativa en relación al punto primario de muerte.⁴⁷

El registro *Global Carotid Artery Stent Registry* incluyó 12.392 APC entre 1997 y 2002, la incidencia de ACV o muerte fue de 2,8 % en aquellos en los que se utilizó DPEC vs. 6,2 % en los que no.⁴⁸ Kastrup y col evaluó una cohorte de pacientes de los cuales 139 fueron angioplastiados con *stent* y DPEC y 67 sin él. Se les realizó a todos antes y 48 después de la intervención una resonancia magnética por difusión. Se observó una incidencia de nuevas lesiones ipsilaterales en el 49 % en el grupo con DPEC vs. 67 % en los controles ($p < 0,05$). La mayoría fueron < 10 mm y asintomáticas.⁴⁹ En el registro *Arbeitsgemeinschaft Letiede Kardiologiste Krankenhausarzte* (ALKK) se compararon 668 pacientes con DPEC vs. 815 sin su uso, se observó una incidencia de ACV intrahospitalaria de 1,75 % vs. 4,1 % respectivamente ($p= 0,004$)⁵⁰

6 - Pacientes de alto riesgo

La evidencia que soporta la realización de la EAC para obtener una reducción de eventos isquémicos cerebrales se llevo acabo en un grupo muy selecto de pacientes, los cuales presentaban pocas comorbilidades cardiorrespiratorias y condiciones anatómicas favorables para la intervención quirúrgica. Con el surgimiento de la APC como un procedimiento menos invasivo, sin requerimiento de incisiones quirúrgicas y sin necesidad de anestesia general se empezó a considerar a la misma como una probable alternativa para estos pacientes. Al día de la fecha solo se ha realizado un solo ECR para evaluar la EAC vs. la APC.

El ***Stenting and Angioplasty with Protección in Patiens at High Risk for Endarterectomy*** (SAPPHIRE) fue un estudio multicéntrico, prospectivo, de no inferioridad que randomizó entre el año 2000 y el 2002, 334 pacientes (167 en cada grupo) con el fin de comparar la realización de APC con *stent* y la utilización de dispositivo de protección cerebral versus EAC en pacientes con condiciones de alto riesgo para EAC. El punto primario combinado a evaluar fue la incidencia acumulada de muerte, ACV o IAM en los primeros 30 días, al año y a los 3 años. Todos los pacientes incluidos en el estudio eran evaluado por un grupo de neurólogos, cirujanos cardiovasculares e intervencionistas, si el paciente podía recibir ambos procedimientos era randomizado, si no era candidato para EAC se le proponía la APC con *stent* y era incluido en un registro de *stent*, mientras que si la realización de APC no era factible

se le realizaba EAC siendo seguido dentro de un registro de pacientes con EAC. Para incluirse a un paciente debía ser mayor de 18 años, presentar una EC uni o bilateral > al 50 % por método NASCET de ser sintomática o mayor a 80 % si era asintomática, diagnosticado por ultrasonido. Además debían presentar al menos un criterio de alto riesgo de los siguientes: enfermedad cardíaca significativa (ICC, necesidad de cirugía de revascularización miocárdica (CRM), prueba evocadora de isquemia positiva), enfermedad pulmonar severa, oclusión carotídea contralateral, parálisis laringea contralateral, irradiación previa o al momento del cuello, EC recurrente luego de EAC o > 80 años. Se excluyeron a pacientes con un ACV dentro de las 48 hs, presencia de trombo intraluminal, oclusión total, EC intracraneal significativa, coagulopatía o esperanza de vida menor de 1 año. Todos los pacientes angioplastiados recibían aspirina 81 – 325 mg durante tres días antes e indefinidamente luego del procedimiento y clopidogrel 75 mg un día antes y durante dos a cuatro semanas después. El seguimiento se realizó por un neurólogo con controles seriados con ecodoppler carotídeo. El análisis de ambas poblaciones mostró un mayor porcentaje de coronariopatía (85,5 % vs. 75,5 %), angina en clase funcional III/IV (24 % vs. 14 %), angioplastia coronaria (35% vs. 23,5%), CRM (43,5% vs. 31%) en el grupo *stent* versus el grupo EAC; mientras que en estos últimos se observó mayor prevalencia de infarto agudo de miocardio tipo Q y no Q (35 % vs. 29 %). Solo cerca del 30 % presentaron síntomas cerebrales de origen isquémico, el 20 % era mayor a 80 años, 22 % reestenosis carotídea y 25 % oclusión contralateral carotídea. El análisis de los puntos primarios mostró una incidencia acumulada a 30 días postoperatorio del 4,8 % en el grupo *stent* vs. 9,8 % en el grupo EAC (p= 0,09) a 1 año 12,2 % vs. 20,1 % (p= 0,05) y a 3 años 24,9 % vs. 26,9 % (p= 0,71). El test de no inferioridad obtuvo un valor de $p < 0,01$.^{51,52}

En la última década se han publicado varios trabajos mostrando la experiencia de distintos centros de salud en relación al beneficio de ambas intervenciones en torno a los pacientes considerados de alto riesgo. Raffaele y col realizaron un análisis retrospectivo de 1883 EAC durante 6 años en una institución, todas las intervenciones se realizaron con anestesia general, la mitad fueron sintomáticos, 8 % eran mayores de 80 años, 4 % de reoperaciones, 4 % tenían enfermedad cardíaca severa, 2 % enfermedad pulmonar severa, 6 % se realizó en pacientes con oclusión carotídea contralateral. El análisis multivariable por regresión logística del riesgo perioperatorio para ACV o muerte no mostró diferencia significativa para ninguno de los subgrupos de alto riesgo.⁵³ Lepore y col evaluaron retrospectivamente 366 EAC de los cuales el 46 % presentaban algún criterio de exclusión del estudio NASCET, de ellos el 40 %

eran sintomáticos. Los resultados en este subgrupo mostraron una incidencia del 1,4 % para aquellos pacientes tipo NASCET vs. 4,4 % en aquellos excluidos ($p= 0,3$).⁵⁴ Boules y col evaluaron retrospectivamente 499 EAC realizadas entre los años 1996 y 2001 de las cuales el 17 % eran considerados de alto riesgo por presentar criterios de exclusión del NASCET, el 40 % eran sintomáticos. La incidencia de ACV o muerte perioperatoria fue de 4,8 % en aquellos de alto riesgo vs. 4,1 % en los de bajo ($p= 0,77$).⁵⁵ Uno de los subgrupos que se considera de alto riesgo que surge de los resultados de los ECR de EAC descritos en párrafos anteriores, son aquellos pacientes con EC sintomática con lesión crítica u oclusión contralateral. Del reanálisis de los estudios NASCET y ESCT realizado por Rothwell y col, se observa un incremento por dos del riesgo operatorio en estos pacientes, sin embargo el beneficio se mantiene, como se explica en párrafos anteriores.¹⁹ Por otra parte existen muchos estudios de serie de casos que demuestran que la EAC es segura en estos pacientes o presentan un leve incremento del riesgo. AbuRahma y col evaluaron la realización de 49 EAC en pacientes con EC > 70 % sintomática, describiendo un riesgo quirúrgico para ACV o muerte del 5 %. Mattos y col en un estudio de 478 EAC, de las cuales 66 fueron hechas en pacientes con oclusión carotídea contralateral, demostraron un riesgo de ACV del 3 % contra 2,9 % en aquellos sin esa condición.⁵⁷ Con el advenimiento de las terapias endovasculares, surge una nueva alternativa terapéutica. Sabeti y col evaluaron 471 APC con *stent* sin DPEC de las cuales 131 presentaban oclusión o estenosis severa contralateral y 147 eran sintomáticos. El riesgo periprocedimiento para ACV o muerte fue del 9 % contra el 14 % detectado en pacientes con oclusión contralateral en el estudio NASCET.⁵⁸

Entre los pacientes que presentan EC asociada a la exposición de irradiaciones, su resolución quirúrgica es más complicada, por un lado porque generan lesiones estenóticas de gran extensión que en muchas ocasiones llegan a comprometer el origen de la carótida primitiva, y por el otro por el desarrollo de fibrosis tanto de la arteria como de los tejidos que la circundan. Además muchos de estos pacientes son portadores de traqueostomías que dificultan el abordaje quirúrgico de la carótida. A raíz de esto surge la APC como una estrategia para el tratamiento de la EC. Houdar y col evaluaron 10 APC con *stent* sin DPEC de las cuales 6 se realizaron en pacientes con EC sintomática. En el 100 % de los casos fue exitosa su colocación, no observándose complicaciones periprocedimiento, se realizó un seguimiento a 8 meses con ultrasonido no detectándose reestenosis.⁵⁹ Al-Mubarak y col realizaron 10 APC con *stent* sin DPEC en 14 pacientes de las cuales el 75 % eran sintomáticos. Solo un paciente presentó un AIT, con un seguimiento a 6 meses, no se observó reestenosis.⁶⁰

Otro grupo incluido como pacientes de alto riesgo son aquellos con reestenosis carotídea luego de una EAC. En ellos el riesgo perioperatorio de ACV y muerte tiende a ser mas elevado, además la intervención quirúrgica es más complicada por la presencia de tejido fibroso en el campo quirúrgico como así también la identificación de estructuras anatómicas, por ejemplo los nervios craneanos.^{61,62} Bettendorf y col evaluaron a lo largo de un período de 8 años 45 APC y 46 EAC en pacientes con EC recurrente (solo el 33 % en el grupo con APC y 43 % en aquellos con EAC eran sintomáticos). Un paciente en cada grupo presentó un ACV y ninguna muerte. La incidencia de una nueva recurrencia se observó en el 6,1 % de los pacientes angioplastiados vs. 14 % en los operados.⁵⁶

6. a - Población mayor de 80 años

Dentro de los subgrupos de pacientes que frecuentemente son excluidos de los estudios randomizados se encuentran los ancianos, sobretodo aquellos por encima de los 80 años.⁶ Por este motivo muchos han considerado a este grupo como pacientes de alto riesgo quirúrgico. Con el advenimiento de técnicas de revascularización carotídea menos invasivas como la APC con *stent*, se ha sugerido que este procedimiento podría ser la mejor opción para esta población. Sin embargo al día de la fecha no se ha realizado ningún estudio randomizado con poder suficiente para evaluar el mayor beneficio de la APC versus la EAC. Solo se disponen de registros y estudios prospectivos no randomizados, de los cuales aquellos de mayor relevancia se analizaran a continuación. Los resultados de 409 pacientes mayores de 75 años del estudio NASCET, demostró que en los distintos grados de estenosis, el grupo de ancianos que recibió tratamiento médico fueron los que presentaron el riesgo más elevado de ACV. El riesgo a 2 años de ACV ipsilateral fue de 36,5 % para aquellos con EC >70 % y 24,9 % para EC entre 50–69 %. Debido a que el riesgo quirúrgico no fue mayor en los grupos de mayor edad, la RRA a favor de la EAC fue de 28,9 % para pacientes con EC severa (NNT a 2 años =3) y 17,3 % en aquellos con estenosis moderada (NNT=6)⁶ Ballota y col evaluaron retrospectivamente el riesgo perioperatorio entre 1099 pacientes menores de 80 años y 112 mayores a esa edad no observándose diferencias entre ambos grupos.⁶³ Maxwell y col realizaron una revisión de todas las EAC llevadas a cabo entre los años 1979 – 1998, 2180 EAC fueron realizadas en 1783 ptes < 80 años (67 % sintomáticos) y 218 en > de 80 (65 % sintomáticos). Se produjeron 62 ACV en el primer grupo (2,8 %) contra 7 en los

segundos (3,2 %), con una incidencia de muerte de 0,9 % y 1,2 % en los más jóvenes y mayores de 80 años respectivamente ($p=0,70$).⁶⁴ Teso y col evaluaron retrospectivamente 2443 pacientes mayores de 80 años que recibieron EAC, dentro de este grupo el 0,6 % eran mayores a 90. El riesgo perioperatorio de ACV o muerte en el primer grupo fue de 2,8 %, mientras que en el segundo fue de 6,2 % ($p < 0,01$). La población evaluada incluyó a pacientes sintomáticos y asintomáticos, observándose mayor prevalencia en los nonagenarios de placas sintomáticas.⁶⁵ Zahn y col llevaron adelante un registro de *stent* carotídeo entre 1996 y 2005, período en el cual se realizaron 2780 procedimientos de los cuales 11,2 % fueron en personas mayores de 80 años, de ellos el 60,7 % presentaban EC sintomática ($n=184$). En la comparación entre los octogenarios y adultos jóvenes se observó una mayor prevalencia de fibrilación auricular en los primeros, y de diabetes, hiperlipidemia y tabaquismo en los segundos. En relación al tratamiento farmacológico los > de 80 años recibieron menor aspirina, estatinas y betabloqueantes, solo el 60 % en ambos grupos tomaban IECA. Los resultados mostraron una incidencia acumulada de ACV o AIT ipsilateral de 8,4 % en los > 80 años vs. 5,2 % en los más jóvenes (OR 1,67 IC95% 1,08-2,59), y de IAM de 0,3 vs. 0,1 ($p= 0,3$).⁶⁶

La evidencia presente hasta el momento en relación a la APC se basa principalmente en registros. Dentro de los ECR en proceso se encuentra el ***Carotid Revascularization Versus Stent Trial*** (CREST), el mismo presenta una fase inicial en el cual se analizó el riesgo periprocedimiento según la edad de los pacientes que eran sometidos a APC. Al momento del análisis se habían incluido 749 pacientes de los cuales 30,7 % eran sintomáticos, todos fueron divididos en cuatro categorías según su edad: < 60 años, entre 60-69 ; 70-79 y mayores de 80; y en cada grupo se determinó la incidencia a 30 días de ACV o muerte. Los resultados fueron los siguientes: 1,7 %, 1,3 %, 5,3 % y 12,2 % en cada grupo respectivamente, siendo la diferencia entre los más jóvenes y los más ancianos estadísticamente significativa ($p=0,0006$). Estos resultados no fueron ajustados por edad, sexo, uso de DPEC o % de estenosis.⁶⁷ Un subanálisis del estudio SPACE en el que se evaluó que factores de riesgo se asociaban a un mayor riesgo periprocedimiento, se observó que la edad avanzada fue el único factor que incrementaba significativamente el riesgo de la APC (2,7 % en menores de 68 años vs. 10,8 % en mayores $p= 0,001$), no detectándose lo mismo en el grupo EAC (7 % en los más jóvenes vs. 5,9 % en los ancianos $p= 0,58$)⁶⁸

7 - Durabilidad de las intervenciones

Al evaluar los puntos secundarios de un procedimiento quirúrgico o intervencionista, se incluye la durabilidad de los resultados a lo largo de distintos períodos de tiempo. La EAC se comenzó a realizar a fines de la década del 50, siendo los primeros grandes ECRs de hace aproximadamente 25 años, esto permitió tener un período bastante amplio de tiempo para determinar el grado de reestenosis no así cuando evaluamos los resultados de la APC, la cual es una práctica mucho más reciente, siendo los primeros ECR de inicios de esta década. Cuando uno evalúa la incidencia de reestenosis carotídea existe un problema para el análisis que consiste en la definición de la misma, ya que se toman distintos puntos de corte, algunos una EC >50 % y otros > al 70 %. En relación a la EAC existe un acuerdo general en que la reestenosis carotídea temprana (< 2 años) se asocia más frecuentemente al desarrollo de una hiperplasia intimal, mientras que cuando se produce posteriormente el proceso patológico más importante es la arterioesclerosis.⁶⁹ Se ha publicado mucho en relación a la durabilidad de la EAC, Cunningham y col evaluaron 1728 pacientes enrolados en el ECST con el fin de evaluar el riesgo de ACV discapacitante o no ipsilateral a la lesión luego de 10 años de la intervención. Los resultados mostraron una incidencia acumulada de 4,4 % y 9,5 % respectivamente. En este estudio se demostró que aquellos que se presentaron con síntomas cerebrales, DBT, HTA, TBQ, ancianos, sexo masculino y menor grado de estenosis preoperatorio presentaron mayor riesgo de ACV tardío.⁷⁰ Ecker y col evaluaron la durabilidad de 1000 EAC en pacientes con EC sintomática > 70 %, en un seguimiento a 7 años, se observó una recurrencia de la estenosis > 70 % del 0,1 %, de los cuales la mayoría fueron asintomático.⁷¹ Roubin y col estudiaron prospectivamente 528 pacientes durante 5 años de los cuales 52 % eran sintomáticos, presentaron 11 % de incidencia acumulada de ACV, con un 3 % de reestenosis con requerimiento de reintervención.⁷² Bosiers y col reportaron los resultados de 2167 pacientes que fueron angioplastiado con un seguimiento a 5 años, 85 % se encontraban libres de ACV ipsilateral y vivos, con una incidencia de reestenosis < al 4 %.⁷³ Del análisis del estudio CAVATAS el cual realizó en el 88 % APC solo con balón, presentó al año un 10,5 % de reestenosis en el grupo endovascular vs. 2,5 % en los pacientes con EAC (p=0,01).⁷⁴ Groschel y col realizaron una revisión sistemática de todos los estudios que evaluaron la restenosis pos APC en 4185 pacientes, la incidencia acumulada a un año cuando el criterio considerado era EC > 50 % fue aprox. 6 %, y si el límite utilizado era >70 %, 4 %.⁷⁵

8 - Recomendaciones de las sociedades cardiovasculares

Con el advenimiento de la medicina basada en la evidencia se desarrollaron a lo largo del tiempo según los avances médicos de la época distintas recomendaciones por parte de sociedades cardiovasculares en distintos partes del mundo. Para su confección se realiza una revisión de toda la evidencia presente hasta el momento con un análisis crítico posterior y bajo el consenso de un equipo de profesionales con experiencia en el tema, con el fin de construir guías prácticas en las toma de decisiones médicas. Vale aclarar que son recomendaciones y no necesariamente implica la verdad absoluta, ya que en muchas ocasiones se carece de fuerte evidencia para establecer una pauta. A continuación repasaremos las recomendaciones dada por la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) y Neurología (SAN) y la *American Herat Association* (AHA).

En el año 2006 se publicó el último consenso de *Stroke* de la SAC y SAN, en el mismo se indica la EAC en aquellos pctes con EC > 70 % (método NASCET) sintomática, siempre que el riesgo perioperatorio del cirujano no exceda el 6 %, observándose mayor beneficio de realizarse la EAC dentro de las 2 semanas del ACV o AIT no discapacitante (Ia), en aquellos con EC entre 50 - 69 % (IIa), mientras que se contraindica en EC < 50 %. Se recomienda la APC con *stent* en pacientes con EC > 50 % sintomática con alto riesgo quirúrgico, no elegibles por los criterios de exclusión del estudio NASCET (Ia), En EC > 50 % (altamente recomendado en EC > 70 %) asociado a algunas de las siguientes condiciones: estenosis posradiación, reestenosis de una endarterectomía, estenosis severa en tandem, estenosis proximal o distal a la bifurcación, radioterapia o cirugía previa de cuello (IIa), EC > 50 % asociado a: negación del paciente a someterse a una EAC, EC secundaria a disección, EC secundaria a fibrodisplasia o EC secundaria a enfermedad de Takayasu.⁷⁶

En el mismo año la AHA/ACC publicaron las guías de prevención secundaria de ACV. Se aconseja la EAC en pacientes con EC entre 70 – 99 % (por método NASCET) con AIT o ACV reciente (dentro de los 6 meses), cuando el cirujano presenta un riesgo quirúrgico < 6 %. (I A) En aquellos con EC entre 50 – 69 % la EAC esta recomendada según la existencia de factores específicos asociados como la edad, sexo, comorbilidades y severidad de los síntomas. (I A) No se indica la EAC en aquellos con EC < 50 % (III A) Cuando la EAC esta indiada se sugiere realizarla dentro de las 2 semanas (IIb A) Entre los pacientes con EC sintomática > 70 % cuya lesión es de difícil acceso quirúrgico, existen condiciones médicas que incrementarían mucho el riesgo quirúrgico, EC asociado a radioterapia, o reestenosis pos EAC, APC con *stent*

no es inferior a la EAC y puede ser considerada como alternativa (IIb B) La APC es razonable cuando el operador presenta una morbimortalidad periprocedimiento entre 4 y 6 % (IIa B).⁷⁷

Discusión:

A través del desarrollo de esta monografía se ha expuesto la evidencia más relevante publicada al día de la fecha en relación al tratamiento invasivo de la EC extracraneal sintomática. Al inicio de este trabajo se estipularon algunas preguntas a responder. Con respecto al tratamiento de elección de la EC sintomática para la prevención secundaria de nuevos eventos isquémicos, se han descrito los estudios que evaluaron las dos opciones terapéuticas invasivas disponibles hasta el momento. En relación a la EAC, a través de los estudios NASCET, ESCT y VA309 se ha demostrado el beneficio de la misma en pacientes con EC sintomática severa y en menor medida en aquellos con estenosis entre 50 – 69 %. Algunas de las limitaciones de estos estudios fueron: por un lado, los criterios de exclusión establecidos en los estudios, los cuales se encuentran presentes en cerca del 50% de los pacientes con EC sintomática, solo un tercio de todos los pacientes operados en las instituciones que participaron de estudio NASCET fueron enrolados en él.^{6,17-18} Sin embargo según Dorros el motivo de la exclusión no se debió por la posibilidad de alterar los resultados de la cirugía, sino más bien por el riesgo de contaminar los resultados debido a la presencia de tantas comorbilidades.⁷⁸ Por otra parte, para la época en el que se realizaron los estudios, el tratamiento médico de elección era solo la aspirina, reservándose el uso de drogas hipolipemiantes solo en aquellos pacientes con dislipemia, de IECA/ARAI o Bloqueantes Calcicos solo en aquellos con HTA , definida para ese entonces como TA > 150/100. Con el paso del tiempo se han ido desarrollando un montón de ECRs que demostraron los beneficios tanto de las estatinas como de muchos antihipertensivos (HOPE, PROGRESS, HPS, etc) en la prevención secundaria de ACV y muerte cardiovascular.^{77,79} Desde entonces no se han vuelto a realizar ECRs evaluando la EAC vs. el mejor tratamiento médico actual, lo cual no sería ético. Por lo tanto el riesgo perioperatorio del 6 % como el NNT requerido para obtener un beneficio con la cirugía, con el tratamiento médico óptimo actual pudo haberse modificado. Los beneficios de la EAC están fuertemente influenciados por el riesgo perioperatorio cardiovascular que presenta el cirujano. La exigencia del 6 % como límite establecido para obtener beneficio de la EAC se ha comprobado que no siempre se logra en cirujanos que no participaron en los ECR. Wennber y col llevaron a cabo un estudio nacional retrospectivo para determinar el riesgo de muerte perioperatorio en los hospitales que no participaron de los ECR en comparación con aquellos que participaron en los estudios ACAS y NASCET (mortalidad perioperatoria 0,1 % y 0,6 % respectivamente, n=6.510). Las instituciones que no participaron de los estudios (n=106.790), a su vez fueron divididos en tres grupos según el volumen de

EAC realizadas anualmente (bajo volumen 1 - 6 procedimientos, volumen intermedio 7 - 20, alto volumen > 21). La mortalidad perioperatoria de los hospitales que participaron de los ECR fue 1,4 % (IC95% 1,2 - 1,7 %), de las instituciones que no formaron parte de ellos, aquellos con alto volumen presentaron una mortalidad 1,7 % (IC95% 1,6 - 1,8 %), volumen intermedio del 1,9 % (IC95% 1,7 - 2,1 %) y bajo volumen del 2,5 % (IC95% 2 -2,9 %). Un dato interesante que surge de estos resultados es que la mortalidad de los hospitales que habían participado de los ECR se duplicaba cuando se analizaban fuera de los protocolos. Por otro lado el volumen de pacientes intervenidos anualmente se correlaciona en forma directa con la mortalidad perioperatoria.⁸⁰ Cuando se analizan los ECRs más grandes que compararon la APC contra la EAC, se observa una dificultad muy grande para interpretarlos ya sea en forma individual, como en conjunto. Al surgir la posibilidad de realizar la APC en forma exitosa técnicamente hablando, se generó un fuerte impulso en su realización ya que como procedimiento es mucho menos invasivo que la EAC, evitándose las complicaciones asociadas a la incisión quirúrgica, sin necesidad de anestesia general en todos los casos y menor estadía hospitalaria. Sin embargo a medida que se fueron realizando los ECRs, en paralelo se desarrollaron nuevas adquisiciones técnicas con el fin de optimizar los resultados de la APC. Cuando se comenzó a estudiar los beneficios de la APC con balón, surgió el *stent* carotídeo con el fin de reducir el número de ACV perioperatorio como así también la reestenosis. Al iniciarse nuevos ECRs incluyéndolos, aparecieron los DPEC para reducir los eventos isquémicos asociados a la dilatación e impactación de los *stent*. Esto generó una gran heterogeneidad entre los distintos ECRs que dificultaron su análisis en conjunto como quedó demostrado en la revisión Cochrane realizada en el año 2005.⁴⁴ En el análisis individual de cada ECR, se detectaron importantes defectos en el diseño de los mismos. En relación al estudio CAVATAS no se utilizó en forma sistemática el *stent*, lo que es comprensible ya que al iniciarse el estudio no se disponían de ellos aún. Por otro lado se observó un riesgo perioperatorio de muerte o ACV del 10 %, lo cual es mucho mayor al riesgo establecido en los estudios NASCET y ESCT, como así también por las sociedades cardiovasculares y neurológicas.³⁸ En el estudio SPACE se mezcló en el análisis tanto a pacientes angioplastiados con *stent* con o sin DPEC. Solo en el 27 % de los casos se utilizaron los DPEC, sin embargo cuando se compararon ambos subgrupos no se observaron diferencias significativas; 7,3 % en aquellos con DPEC vs. 6,7 % en los que no (OR: 1,09 IC90% 0,53 - 2,25). Hay que tener en cuenta que es un análisis por subgrupo, los IC fueron demasiados amplios lo que habla de un bajo poder del estudio en relación a este punto.⁸¹ En el estudio EVA-

3S se observó una tasa de eventos elevadas en los pacientes que recibieron APC con *stent* y DPEC. Una de las causas postuladas fue la falta de experiencia de los intervencionistas que realizaron las APC, por otro lado se utilizaron cinco tipos de *stent* diferentes y siete DPEC distintos, solo se les exigía haber realizado por lo menos 2 APC con un nuevo *stent*. Además el tamaño de la muestra calculado fue de 872 pacientes para obtener un poder estadístico del 80 % y un error alfa de 0,05 a una cola, estimándose una incidencia de *stroke* o muerte a los 30 días del 5,6 % en el grupo de endarterectomía y 4 % en el grupo de *stent*, con un margen de no inferioridad del 2 %, mientras que el número de pacientes del estudio fue 417, obteniéndose un poder menor al 50 %.⁴² Cuando se analiza el estudio CARESS, el cual no fue diseñado para evaluar diferencias entre los dos grupos, se les exigía tanto a los cirujanos cardiovasculares como a los intervencionista un riesgo quirúrgico < al 6 % cuando el 70 % de los pacientes eran asintomático. Si bien el riesgo obtenido en ambos grupos fue menor al 3 % , es importante remarcar este punto ya que no corresponde imponer ese nivel de riesgo cuando en los grandes ECRs se demostró el beneficio en pacientes asintomático cuando el riesgo era menor al 3 %. Por otro lado la interpretación de los resultados al incluir en el análisis tanto a pacientes sintomáticos como asintomático se hace imposible.⁴³ La gran mayoría de los ECRs que compararon la EAC vs. la APC, han utilizado como método diagnóstico al ultrasonido con mayor frecuencia, no siendo mandatorio la evaluación posterior a través de una angiografía digital. La ecografía doppler tiende a sobreestimar la EC en aquellos casos con valores limítrofes como en aquellos pacientes con lesiones suboclusivas, o lesiones entre moderada y severa, lo que implica la realización de la EAC en personas sin indicación. Qureshi y col en un estudio prospectivo de pacientes evaluados con ultrasonido en centros no académicos y referidos a un centro especializado donde se obtuvo por angiografía por catéter. El ultrasonido carotídeo presentó un 20 % de falsos positivos para identificar pacientes sintomáticos con estenosis mayor al 50 % y 41 % de falsos positivos para identificar pacientes asintomáticos con estenosis mayor al 60 %. El 22 % de los pacientes referidos por presentar EC entre 70 y 99 % no tenían estenosis significativa cuando se los evaluó por angiografía convencional.⁸² Existen actualmente una gran cantidad de registros de *stent* carotídeos, con un número importante de pacientes. A través de ellos se intentan evaluar la eficacia de la técnica, como así también la detección de factores que se asocian a un mayor riesgo periprocedimiento, con el fin de delimitar el perfil de paciente que más se beneficiaría con la APC. Muchos han utilizado esta estrategia para que el uso de los *stents* carotídeos sean aprobados por distintas organizaciones para el tratamiento de la EC. Pero sabemos que el poder

de evidencia de los mismos es mucho menor que el de los ECRs. Son estudios observacionales prospectivos expuestos a sesgos de selección sin un grupo control, que en muchos casos no se realizan auditorías por neurólogos independientes. Hasta el momento no existe ningún ECR bien diseñado que demuestre no solo que la APC sea superior, sino también su no inferioridad. En relación al costo-efectividad Pawaskar y col realizaron un análisis retrospectivo de 31 APC con *stent* sin DPEC y 31 EACs, obteniendo como resultados un costo de 3.765 \$ en aquellos intervenidos quirúrgicamente vs. 7.540 \$ con terapia endovascular.⁸⁴ Por este motivo, se puede postular a la EAC como el tratamiento de elección de la EC sintomática moderada a severa de riesgo intermedio. Sin embargo, se encuentran en marcha varios estudios para evaluar ambas estrategias en distintos subgrupos de pacientes, entre ellos están el estudio CREST y el CAVATAS II. Se debe tener en cuenta la importancia que tiene la correcta confección del diseño de un trabajo de investigación, ya que si la base del mismo es errónea, sus resultados serán imposible de interpretar y de jerarquizar, generando una importante pérdida de tiempo y dinero.

Con el desarrollo de los *stent* carotídeos, se comenzó a postular su uso en aquellos pacientes excluidos de los ECRs de EAC. considerándolos por ello como de alto riesgo. Dentro de este subgrupo se encuentran personas con comorbilidades severas cardiopulmonares, carótidas con condiciones no favorables para la realización de una EAC o condiciones anatómicas asociada a mayor riesgo perioperatorio. Uno se pregunta: ¿Cada uno de estos pacientes presentan el mismo riesgo quirúrgico? ¿El solo hecho de no haber sido incluido dentro de un trabajo es suficiente para considerarlos de alto riesgo? ¿Posee el mismo riesgo un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa con oxígeno domiciliario, que aquellos con reestenosis posendarterectomía? En algunos de los subgrupos considerados como alto riesgo, no existe evidencia del beneficio a largo plazo con el tratamiento de la EC extracraneal. Por ejemplo, Marcel y col evaluaron 41 pacientes con EC extracraneal significativa asociada a la exposición de irradiación en el cuello de los cuales 21 eran sintomáticas, luego de 28 meses 36,6 % fallecieron, 12,2 % presentaron un ACV y el 36,6 % desarrollaron un nuevo tumor, este último fue el único predictor independiente de muerte.⁸³ Quizás debamos considerarlos tan solo como pacientes excluidos de los *trials*, estableciendo con mayor rigurosidad los riesgos en cada subgrupo por separado, ya que las diferencias entre los mismos son muy importantes. Una forma de clasificarlos podría ser entre aquellos con elevado riesgo cardiopulmonar por sus comorbilidades, aquellos con condiciones anatómicas que hacen más dificultosa la

realización de una EAC, y finalmente pacientes con condiciones anatómicas asociadas a un mayor riesgo quirúrgico.

La SAC en su consenso de ACV publicado en el 2006 recomienda la APC con *stent* y DPEC en aquellos pacientes que presentan algún criterio de exclusión del estudio NASCET, mientras que la AHA le otorga una recomendación grado IIb, nivel de evidencia B ¿Existe evidencia suficiente para brindarle a esta recomendación un grado de evidencia Ia? El único ECR realizado hasta el día de la fecha en torno a estos pacientes fue el SAPPHIRE. Este estudio está sujeto a una serie de problemas metodológicos y estadísticos que han hecho sus conclusiones controversiales. En relación a las características basales de ambos grupos, se observó un sesgo en la confección del estudio a favor del *stent* carotídeo. Dentro de los criterios de inclusión se encontraban aquellos pacientes con reestenosis carotídea posEAC, cerca de un 20 % de cada grupo presentaban a esta característica como criterio de alto riesgo. Es bien sabido que los pacientes sometidos por segunda vez a una EAC ipsilateral a la previa tienen mayor riesgo perioperatorio y mayor complicaciones locales, mientras que la APC en pacientes con hiperplasia de la íntima (la causa más frecuente de reestenosis pos EAC) presentan un riesgo menor comparado con aquellas angioplastia realizadas para resolver estenosis complejas de origen aterosclerótico. No existe evidencia que el tratamiento de la reestenosis carotídea asintomática en este tipo de placa sea beneficiosa. La inclusión del IAM dentro del punto primario combinado (lo cual no fue realizado hasta entonces en ningún ECR de EAC como de APC) fue una forma práctica para reducir el tamaño de la muestra necesaria para demostrar la no-inferioridad de la APC, ya que el estudio no fue diseñado para detectar diferencias en ACV o muerte. Hoy en día se evalúa en aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular sometidos a cirugías vasculares la presencia y severidad de la enfermedad coronaria dada su alta prevalencia, pudiéndose resolver previamente en aquellos pacientes con alto riesgo de presentar un evento coronario.⁸⁵⁻⁸⁶ Por otro lado de todos los pacientes enrolados la mayor parte (406) fueron incluidos en el registro de *stent* y solo 334 fueron randomizados. En el estudio los cirujanos cardiovasculares no aprobaban la randomización de pacientes si consideraban que la EAC no era realizable en forma segura. Genera mucha sospecha que en más de 740 pacientes evaluados, más del 60% fueron considerados no aptos para someterse a una EAC, más allá del riesgo basal elevado, ya que para eso fue diseñado el trabajo.⁸⁷ Es interesante que en base a este estudio la FDA aprobó el uso del *stent* con DPEC solo en pacientes de alto riesgo sintomáticos.³⁶ Vale aclarar que menos del 30 % de los pacientes del estudio SAPPHIRE eran sintomáticos, y que la APC en placas

sintomáticas presentan mayor riesgo perioperatorio que en las asintomáticas. El riesgo perioperatorio del estudio fue mayor al 3% que estipula la AHA para la realización de EAC en EC asintomática. Se debe tener en cuenta que el DPEC fue inventado por el autor líder del estudio, que 2 de los autores principales eran empleados de las fábricas del *stent* y DPEC “Cordis” utilizados en el trabajo y que 11 de los 15 autores reconocieron cierto soporte financiero por parte de la compañía.⁸⁸ Como se desarrolló a lo largo de la monografía, se han publicado una gran cantidad de series de casos y registros que demuestran la seguridad tanto de la EAC como la APC, en el tratamiento de la EC sintomática en estos pacientes. Sin embargo la mayoría de estos estudios combinan en su análisis tanto a pacientes asintomáticos como sintomáticos. Como se ha explicado en el capítulo sobre fisiopatogenia, las placas carotídeas sintomáticas son mucho mas vulnerables, lo que predispone a un mayor riesgo de ACV al realizar un procedimiento endovascular, ya que al atravesar la lesión, la posibilidad de desprender un fragmento trombótico o de colesterol es mayor. En muchos registros prospectivo se ha demostrado que la EC sintomática es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ACV perioperatorio. Parecería que en aquellos pacientes con condiciones anatómicas desfavorables, la posibilidad de realizar en forma segura la APC, la ubica en un lugar privilegiado para el tratamiento de la EC sintomática.

Un subgrupo de pacientes considerados de alto riesgo son aquellos mayores de 75 años. Mucho se ha debatido sobre la mejor estrategia como prevención secundaria de eventos isquémicos cerebrales en estas personas. A lo largo de esta monografía se han expuestos distintos trabajos que han evaluado los resultados de la EAC y la APC con *stent* con o sin DPEC en esta población. La evidencia existente al día de la fecha muestra que la EAC en manos de cirujanos capacitados, se puede realizar en forma segura, obteniendo iguales o mayores beneficios en aquellos de mayor edad, mientras que la APC en esta población se asocia a mayor riesgo de complicaciones asociadas al procedimiento. Sin embargo, no se han realizado ECR que comparen ambas estrategias en este subgrupo.⁶³⁻⁶⁸

Conclusión

- Existe fuerte evidencia que en pacientes con estenosis carotídea sintomática > al 70 % se obtiene un claro beneficio con la realización de la EAC, cuando el cirujano presenta un riesgo perioperatorio para ACV o muerte < al 6 %.
- La EAC en pacientes con EC entre 50 – 69 % presentan un beneficio moderado, pudiéndose indicar la misma en aquéllos con factores de riesgo para ACV (lesiones en tandem, ACV o AIT hemisférico, ausencia de circulación colateral, presencia de lesiones intracraneales, > de 75 años), debiendo demostrar el cirujano un riesgo quirúrgico < al 3 %.
- La EAC realizada antes de las dos semanas se asocia a menor riesgo de ACV.
- Las mujeres a pesar de presentar un riesgo anual menor de ACV, la incidencia acumulada es mayor que en los hombres, dada su mayor expectativa de vida. El beneficio de la EAC persiste en ellas con un mayor NNT.
- No existen al día de la fecha ECRs que demuestren que en pacientes con EC sintomática el tratamiento con APC con stent sea equivalente a la EAC.
- En relación a los pacientes mayores a 75 años, no se ha realizado un ECR que evalúe ambas estrategias en dicha población. Del análisis de los subgrupos de los ECRs y de los registros de *stent* carotídeo, existe evidencia a favor de la EAC.
- Los pacientes considerados de alto riesgo para la EAC incluyen a una variedad de subgrupos con características, fisiopatogenias y pronósticos diferentes, por lo cual los resultados obtenidos de cada intervención deben ser interpretado en cada uno de ellos por separado.
- No existen ECR correctamente confeccionados al día de la fecha que permita definir la mejor estrategia terapéutica invasiva en los pacientes excluidos de los *trials* sobre EAC. La evidencia existente recae en registros prospectivos y evaluaciones retrospectivas de serie de casos que demuestran la seguridad tanto de la EAC como de la APC en dichos pacientes.
- En los pacientes excluidos de los *trials* se les puede ofrecer como alternativa a la EAC como la APC con stent y DPEC, solo si el intervencionista demuestra un riesgo perioperatorio < al 6 %.

Bibliografía:

- 1 - Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM, Barnett HJ. Angiographically Defined Collateral Circulation and Risk of Stroke in Patients With Severe Carotid Artery Stenosis. *Stroke*. 2000;31:128-132.
- 2 – Barnett JM, Meldrum HE, Eliasziw M. The appropriate use of carotid endarterectomy. *CMAJ* 2002;166(9):1169-79.
- 3 – Halm EA, Tuhim S, Wang JJ, Rojas M, Hannan EL, Chassin MR. Has evidence changed practice? *Neurology* 2007; 68:187-194.
- 4 – Karp HR, Flanders WD, Sip CC, Taylor B y Martin D. Carotid Endarterectomy Among Medicare Beneficiaries: A Statewide Evaluation of Appropriateness and Outcome. *Stroke* 1998; 29:46-52.
- 5 - Halm EA, Chassin MR, Tuhim S, Hollier LH, Popp AJ, Ascher E et al. Revisiting the Appropriateness of Carotid Endarterectomy. *Stroke*. 2003;34:1464-72.
- 6 - Ferguson GG, Eliasziw M, Hugh WK, Barr MD, Clagett GP, Barnes RW et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke*. 1991;22:711-20.
- 7 – Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Care for Noncardiac Surgery. A Report of the American College of (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2007;116:000-000.
- 8 - Fustinoni O., Atallah A., Cirio J. J., Hershson A., Pomes Iparraguirre H., y col. Consenso de Estenosis Carotidea. *Rev Arg Card*. 2006;74:167-74.
- 9 – Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I. *Circulation* 2003;108;1664-1672.
- 10 – Barnett HJ, Gunton RW, Eliasziw M, Fleming L, Sharpe B, Gates P et al. Causes and Severity of Ischemic Stroke in Patients With Internal Carotid Artery Stenosis. *JAMA*. 2000;283:1429-1436.
- 11 - Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP. Interrelation Between Plaque Surface Morphology and Degree of Stenosis on Carotid Angiograms and the Risk of Ischemic Stroke in Patients With Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke*. 2000;31:615-621.
- 12 - Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke*. 2000;31:774-781.
- 13 - Barnett HJ, Gunton R, Eliasziw M, Fleming L, Sharpe. Causes and Severity of Ischemic Stroke in Patients With Internal Carotid Artery Stenosis. *JAMA*. 2000; 283: 1429-36.
- 14 - Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB et al. Benefit of carotid endarterectomy in symptomatic patients with moderate and severe stenosis. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25.
- 15 - Ferguson GG, Eliasziw M, Hugh WK, Barr MD, Clagett GP, Barnes RW et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
- 16 - Barnett HJ, Warlow CP. Carotid endarterectomy and the measurement of stenosis. *Stroke*. 1993; 24:1281-84.
- 17 - Farrell B, Fraser A, Sandcock P, Slatettery J, Warlow CP. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379–87.
- 18 - Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialists Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991;266:3289-94.
- 19 – Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikow SA et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
- 20 - Giordano JM, Trout HH, Kosloff L, De Palma RG. Timing of carotid artery endarterectomy after stroke. *J Vasc Surg*. 1985;2:250-5.

- 21- Bruetman ME, Field WS, Crawford ES, De Bakey M. Cerebral hemorrhage in carotid artery surgery. *Arch Neurol*. 1963;9:458-67.
- 22 – Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex Difference and the Effect of Time From Symptoms to Surgery on Benefit From Carotid Endarterectomy for Transient Ischemic Attack and Nondisabling Stroke. *Stroke*. 2004; 35: 2855 - 2861.
- 23 - Baron E. M, Baty D., Loftus C. The Timing of Carotid Endarterectomy Post Stroke. *Neurol Clinics*. 2006;24:660-680.
- 24 - Bond R., Rerkasem K., Rothwell P.M. Systematic Review of the Risk of Carotid Endarterectomy in Relation to the Clinical Indication for and Timing of Surgery. *Stroke* 2003;34:2290-2303.
- 25 - Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, et al, for the ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:2179-84.
- 26 - Ferguson GG, Eliasziw M, Hugh WK, Barr MD, Clagett GP, Barnes RW et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
- 27 – Alamowitch S., Eliasziw M., Barnett H., and for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial and the ASA and Carotid Endarterectomy Trial Groups. The Risk and Benefit of Endarterectomy in Women With Symptomatic Internal Carotid Artery Disease. *Stroke*. 2005;36:27-31.
- 28 – Mattos MA, Sumner DS, Bohannon WT, Parra J, McLafferty RB, Karch LA et al. Carotid Endarterectomy in Women Challenging the Results From ACAS and NASCET. *Ann Surg*. 2001; 234(4): 438–446.
- 29 - Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM, Schmidt MH, Warlow CP, Barnett HJ. Identification, Prognosis, and Management of Patients with Carotid Artery Near Occlusion. *Am J Neuroradiol* 2005;26:2086–2094.
- 30 - Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP, MD. Reanalysis of the Final Results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*. 2003;34:514-523.
- 31 - Rothwell PM, Warlow CP. Low Risk of Ischemic Stroke in Patients With Reduced Internal Carotid Artery Lumen Diameter Distal to Severe Symptomatic Carotid Stenosis Cerebral Protection Due to Low Poststenotic Flow? *Stroke*. 2000;31:622-630.
- 32 - Goldstein L. Extracranial Carotid Artery Stenosis. *Stroke*. 2003;34:2767-73.
- 33 - Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM, Barnett HJ. Angiographically Defined Collateral Circulation and Risk of Stroke in Patients With Severe Carotid Artery Stenosis. *Stroke*. 2000;31:128-132.
- 34 - Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe BL, Barnett HJ. Importance of Intracranial Atherosclerotic Disease in Patients With Symptomatic Stenosis of the Internal Carotid Artery. *Stroke*. 1999;30:282-286.
- 35 - Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe BL, Barnett HJ. Importance of Intracranial Atherosclerosis Disease in Patients With Symptomatic Stenosis of the Internal Carotid Artery. *Stroke*. 1999;30:282-86.
- 36 – Tu J, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D et al. Risk Factors for Death or Stroke After Carotid Endarterectomy. *Stroke* 2003; 34:2568-2575.
- 37 - Gollidge J, Cuming R, Beattie DK, Davies AH, Greenhalgh RM. Influence of patient-related variables on the outcome of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 1996;24:120-6.
- 38 - CAVATAS investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *LANCET* 2001;357:1729-37.
- 39 - Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC and Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38:1589-1595.
- 40 - Alberts M. J. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs. Carotid endarterectomy [abstract 53]. *Stroke*. 2001;32:325.
- 41 - Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M et al, SPACE collaborative group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *LANCET* 2006;368:1239-47.

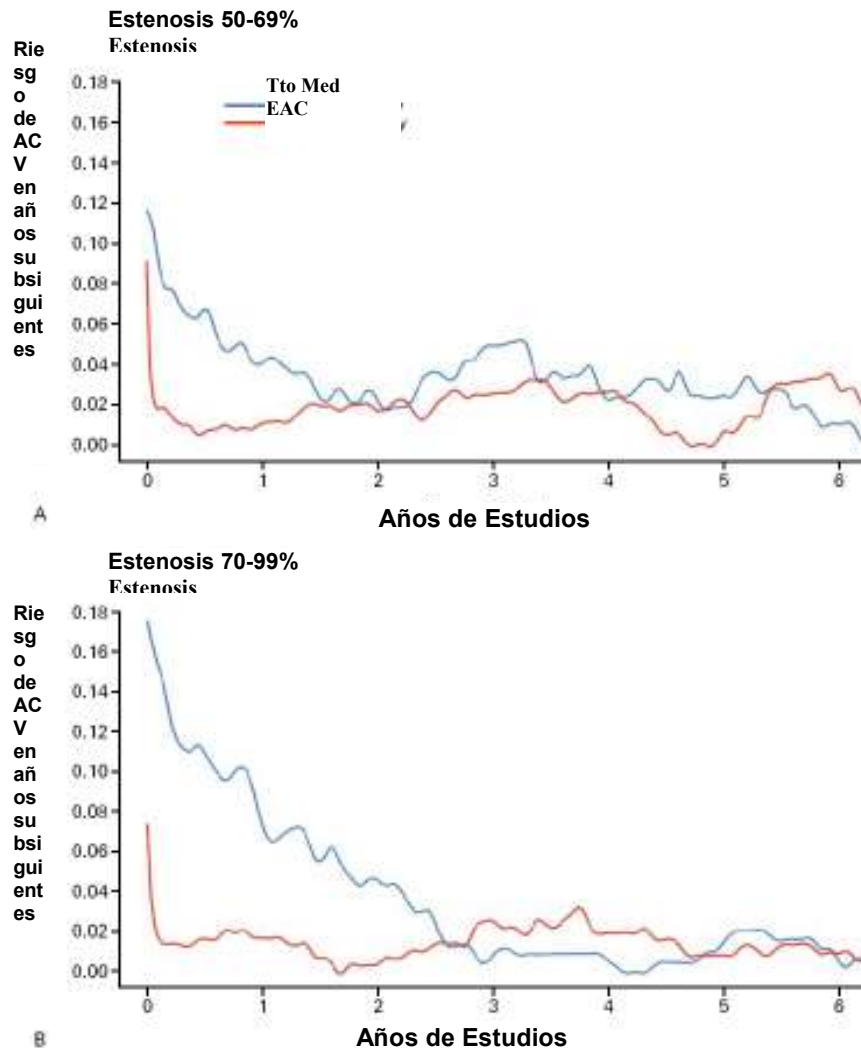
- 42 - Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP et al. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355:1660-71.
- 43 - CARESS Steering Committee. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CARESS): Phase I Clinical Trial *J Endovasc Ther* 2003;10:1021–1030.
- 44 - Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and Efficacy of Endovascular Treatment of Carotid Artery Stenosis Compared With Carotid Endarterectomy A Cochrane Systematic Review of the Randomized Evidence. *Stroke*. 2005;36:905-911.
- 45 - Van de Vaart M. G., Meerwaldt R., Reijnen M. M., Tio R. A., Zeebregts C. J. Endarterectomy of carotid artery stenting: the quest continues. *Am J Surg*. 2008; 195:259-69.
- 46 - Whitlow PL, Lylyk P, Londero H, Mendiz OA, Mathias K et al. Carotid Artery Stenting Protected With an Emboli Containment System. *Stroke*. 2002;33:1308-1314.
- 47 - Kastrup A. , MD; Gröschel K. , MD; Krapf H. , MD; Brehm B. R. , MD; Dichgans J. , MD; Schulz J. B. , MD. Early Outcome of Carotid Angioplasty and Stenting With and Without Cerebral Protection Devices A Systematic Review of the Literature. *Stroke*. 2003;34:813-819.
- 48 - Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;60:259–66.
- 49 - Kastrup A, Nagele T, Groschel K, Schmidt F, Vogler E, Sculz J, Ernemann U. Incidence of New Brain Lesions After Carotid Stenting With and Without Cerebral Protection. *Stroke*. 2006;37:2312-16.
- 50 - Zahn R, Mark B, Niedermaier N, Zeymer U, Limbourg P, Ischinger T et al. Embolic protection devices for carotid artery stenting: better results than stenting without protection? *Eur Heart J*. 2004;25:1550 –1558.
- 51 - Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1483-1501.
- 52 - Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK et al. Long-Term Results of Carotid Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572-9.
- 53 - Raffaele P, Dorigo W, Barbanti E, Azas L, Pratesi G, Innocenti A et al. Does the high-risk patient for carotid endarterectomy really exist? *Am J Surg* 2005;189,714-9.
- 54 - Lepore MR Jr, Sternbergh WC III, Salartash K, Tonnessen B, Money S R. Influence of NASCET/ACAS trial eligibility on outcome after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2001;34:581-6.
- 55 - Boules T., Proctor M. C., Aref A. , Upchurch G. R., Stanley J. , Henke P. H. Carotid Endarterectomy Remains the Standard of Care, Even in High-Risk Surgical Patients. *Ann Surg*. 2005;241:356-63.
- 56 - Bettendorf M.J., Mansour MA, Davis AT, Sugiyama GT, Cali RF, Gorsuch JM et al. Carotid angioplasty and stenting versus redo endarterectomy for recurrent stenosis. *Am J Surg*. 2007;193:356-9.
- 57 - Mattos MA, Barkmeier LD, Hodgson KJ, Ramsey DE, Sumner DS. Internal carotid artery occlusion: operative risks and long-term stroke rates after contralateral carotid endarterectomy. *Surgery*. 1992;112:670–680.
- 58 - Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, Nachtmann T, Lang W, Ahmadi R et al. Contralateral High-Grade Carotid Artery Stenosis or Occlusion Is Not Associated with Increased Risk for Poor Neurologic Outcome after Elective Carotid Stent Placement. *Radiology*. 2004;230:70-76.
- 59 - Houdart E, Mounayer C, Chapot R, Saint-Maurice JP, Merland JJ. Carotid Stenting for Radiation-Induced Stenoses A Report of 7 Cases. *Stroke*. 2001;32:118-121.
- 60 - Al-Mubarak N, Roubin GS, Iyer SS, Gomez CR, Liu MW, Vitek JJ. Carotid Stenting for Severe Radiation-Induced Extracranial Carotid Artery Occlusive Disease. *J Endovasc Therapy*. 2005;7:36–40.
- 61 - AbuRahma AF, Jennings TG, Wulu JT. Redo carotid endarterectomy versus primary carotid endarterectomy. *Stroke*. 2001;32:2787-92.
- 62 – Rockman CB, Riles TS, Landis R. Redo carotid surgery: an analysis of material and configurations used in carotid reoperations and their influence on perioperative stroke and subsequent recurrent stenosis. *J Vasc Surg* 1999;29:72-81.
- 63 - Farrell B, Fraser A, Sandcock P, Slatattery J, Warlow CP. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379–87.

- 64 - Maxwell JG, Rutledge R, Covington DL, Churchill MP, Clancy TV. A statewide, hospital-based analysis of frequency and outcomes in carotid endarterectomy. *Am J Surg.* 1997;174:655-661.
- 65 - [Teso D](#), [Edwards RE](#), [Frattini JC](#), [Dudrick SJ](#), [Dardik A](#). Safety of carotid endarterectomy in 2,443 elderly patients: lessons from nonagenarians--are we pushing the limit? *J Am Coll Surg.* 2005;200(5):734-41.
- 66 - Zahn R, Ischinger T, Hochadel M, Zeymer U, Schmalz W, Treese N et al. Carotid artery stenting in octogenarians: results from the ALKK Carotid Artery Stent (CAS) Registry. *Eur Heart J* 2007;28:370-5.
- 67 - Hobson II RW, Howard VJ, Roubin GS, Brott TG, Ferguson RD, Popma JJ et al. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg.* 2004;40:1106-11.
- 68 - Stingle R, Berger J, Alfke K, Eckstein H-H, Fraedrich G, Allenberg J et al. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol.* 2008;7:216-22.
- 69 - LaMuraglia GM, Stoner MC, Brewster DC, Watkins MT, Juhola KL, Kwolek C et al. Determinants of carotid endarterectomy anatomic durability: Effects of serum lipids and lipid-lowering drugs. *J Vasc Surg.* 2005;41:762-8.
- 70 - Cunningham EJ, Bond R, Dphil ZM, Mayberg MR, Warlow CP, Rothwell PM et al. Long-Term Durability of Carotid Endarterectomy for Symptomatic Stenosis and Risk Factors for Late Postoperative Stroke. *Stroke.* 2002;33:2658-63.
- 71 - Ecker RD, Pichelmann MA, Meissner I, Meyer FB. Durability of Carotid Endarterectomy. *Stroke.* 2003;34:2941-44.
- 72 - Roubin GS, New G, Iyer SS, Vitek JJ, Al-Mubarak N, Liu M, 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;103:532-537.
- 73 - Bosiers M, Peeters P, Deloose K, Verbist J, Sievert H, Sugita J, et al. Does carotid artery stenting work on the long run: 5-year results in high-volume centers (ELOCAS Registry). *J Cardiovasc Surg.* 2005;46:241-247.
- 74 - McCabe DJ, Pereira AC, Clifton A, Bland JM, Brown MM. Restenosis After Carotid Angioplasty, Stenting, or Endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) *Stroke.* 2005;36:281 - 286.
- 75 - Gröschel K, Riecker A, Schulz JB, Ernemann U, Kastrup A. Systematic Review of Early Recurrent Stenosis After Carotid Angioplasty and Stenting *Stroke.* 2005;36:367-373.
- 76 - Fustinoni O, Atallah A, Cirio JJ, Hershson A, Pomes Iparraguirre H y col. Consenso de Estenosis Carotidea. *Rev Arg Card.* 2006;74:167-74.
- 77 - Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke.* 2006;37:577-617.
- 78 - Dorros G. Stent-supported carotid angioplasty, should it be done, and, if so, by whom? *Circulation.* 1998;98:927-30.
- 79 - Paraskevas KI, Daskalopoulou SS, Daskalopoulou ME, and Liapis CD. Secondary Prevention of Ischemic Cerebrovascular Disease. What Is the Evidence? *Angiology* 2005;56:539-52.
- 80 - Wennberg D, Lucas LF, Birkmeyer J. Variation in Carotid Endarterectomy Mortality in the Medicare Population. *JAMA* 1998;279(16):1278-1281.
- 81 - SPACE collaborative group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *LANCET* 2006;368:1239-47.
- 82 - Qureshi AI, Uri FK, Ali Z. Role of conventional angiography in evaluation of patients with carotid artery stenosis demonstrated by Doppler ultrasound in general practice. *Stroke:* 2001;32:2287-2291.
- 83 - Marcel M, Leys D, Mounier-Vehier F, Bertheloot D, Lartigau E, Pruvo JP et al. Clinical outcome in patients with high-grade internal carotid artery stenosis after irradiation. *Neurology.* 2005;65:959-61.
- 8 - Pawaskar M, Satiani B, Balkrishnan R, Starr JE. Economic Evaluation of Carotid Artery Stenting Versus Carotid Endarterectomy for the Treatment of Carotid Artery Stenosis. *J Am Coll Surg* 2007;205:413-19.

- 85 – Alvarez MJ, Golfo R, Panero NM, Pereyra Sueldo SM, Alemandri, P. Scarlato y col. Relación entre enfermedad carotídea y enfermedad coronaria. Papel del cardiólogo. *Rev Fed Arg Cardiol* 2006; 35: 117-120.
- 86 - Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, E. Chaikof K, Fleischmann KE et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Care for Noncardiac Surgery. A Report of the American College of (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2007;116:000-000.
- 87 - Cambria RP. Stenting for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 2004;351:1965-67.
- 88 - Thomas DJ. Protected Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy. Reflections From SAPHIRE. *Stroke*. 2005;36:912-3.

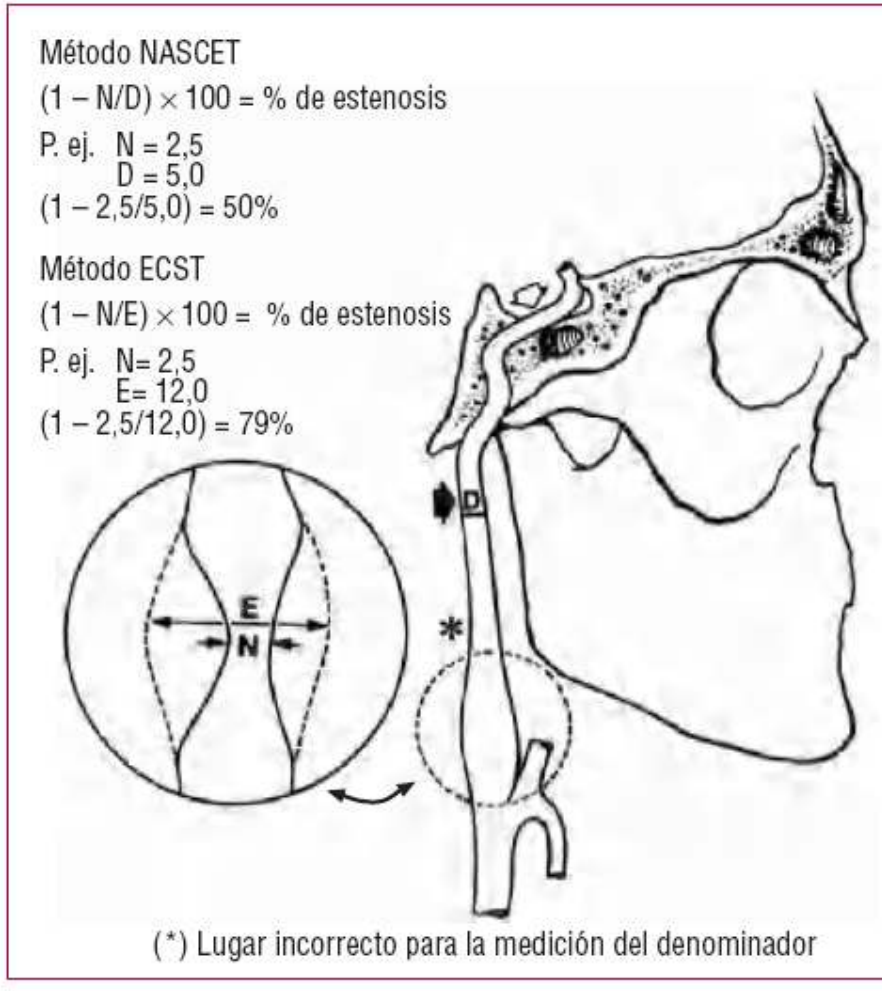
Tablas y Figuras

Figura 1



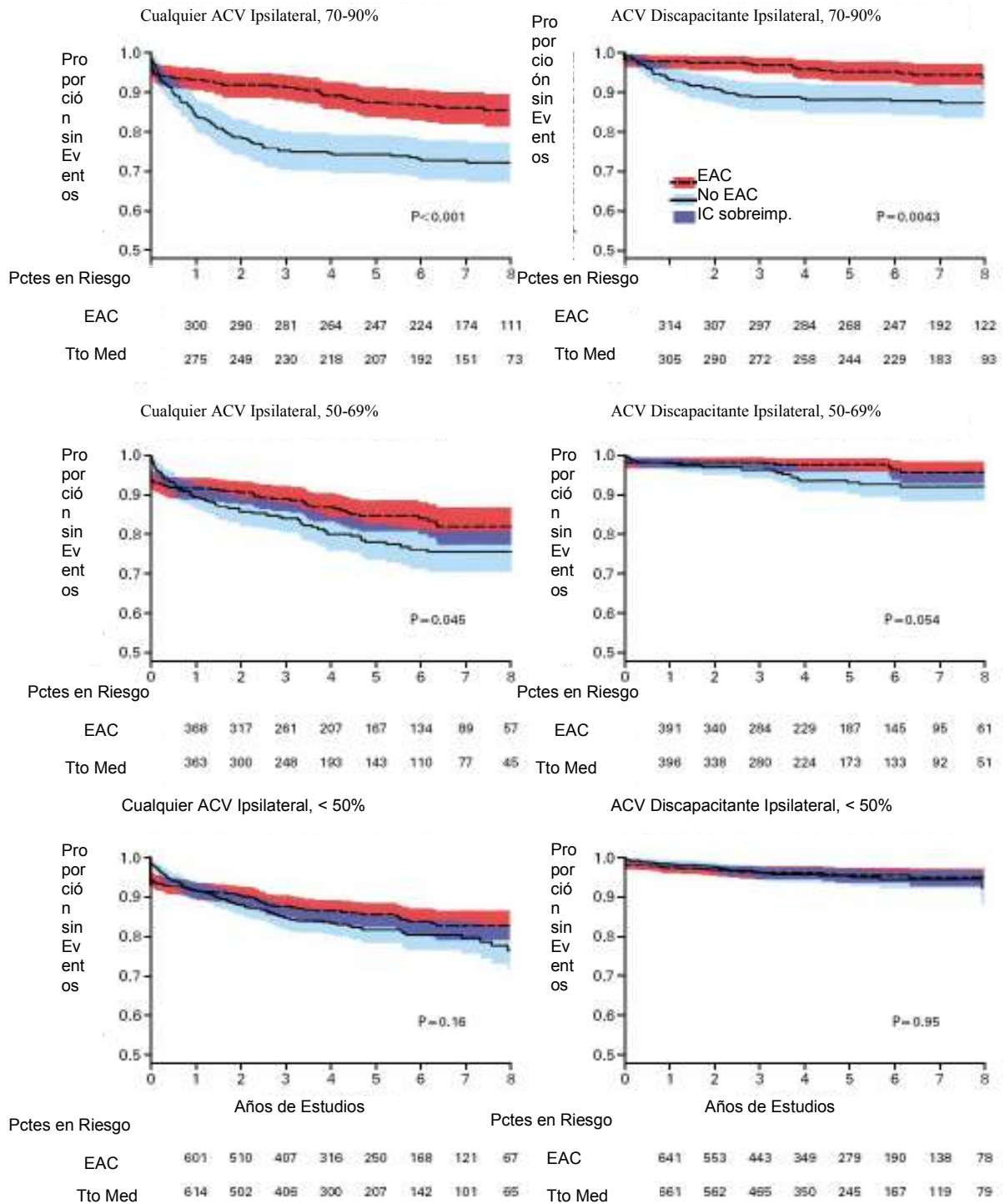
Cambios en el Riesgo de ACV Ipsilateral a lo largo del tiempo, según la severidad de la estenosis y el tipo de tratamiento. Las curvas muestran el riesgo de ACV ipsilateral en el primer año en aquellos pacientes que no tuvieron un ACV ipsilateral desde la randomización. En el Panel A se observan las curvas de pacientes con EC entre 50-69%, y en el Panel B EC entre 70-99%. **Modificado de Rothwell et al. Stroke. 2003;34:514-523.**

Figura 2



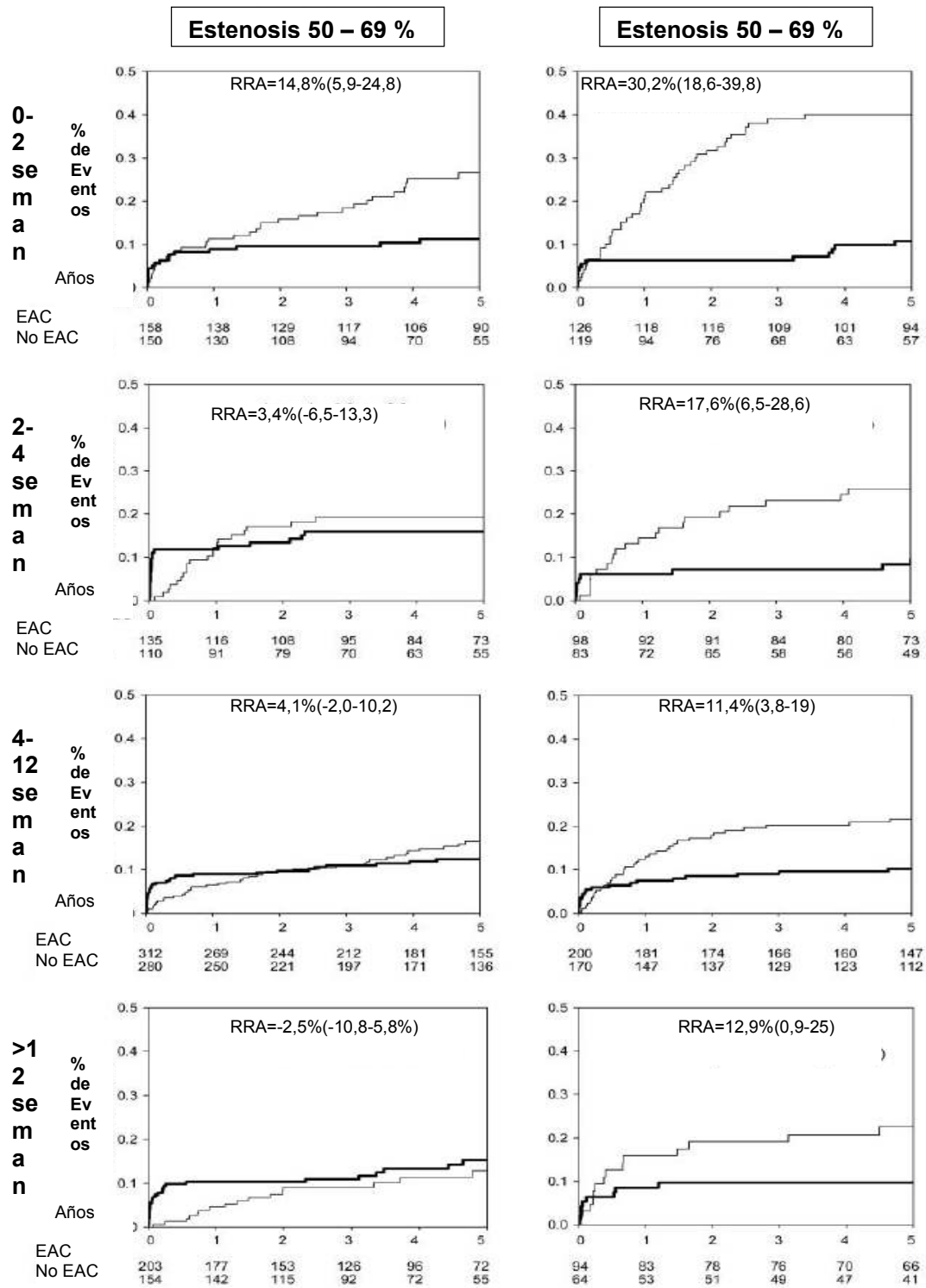
Métodos utilizados en NASCET y ECST para medir el grado de estenosis en una angiografía. **Lancet. 2003;361:107-16.**

Figura 3



Curvas Kaplan Meier para supervivida libre de eventos en pacientes con estenosis carotídea sintomática. Los panel ubicados a la derecha proyecta las curvas de supervivida libre de ACV discapitante, del lado izquierdo ACV ipsilateral. En la fila superior se exponen las curvas en pacientes con EC entre 70 – 99 %, en el medio con EC entre 50 – 69 % y en la fila inferior aquellos con EC < al 50 %. **Modificado de Barnett et al. N Engl J Med 1998;339:1415-25.**

Figura 4



Curvas de Kaplan Meier que demuestran el efecto de la EAC en el riesgo de ACV ipsilateral, cualquier ACV y muerte en ptes con EC entre 50 – 69% y EC entre 70 – 99% estratificado según el tiempo entre el evento isquémico y la randomización. **Modificado de Rothwell et al. Stroke. 2004; 35: 2855 - 2861.**