



ARTÍCULO ESPECIAL

En la estenosis carotídea asintomática, salvo excepciones, el tratamiento médico es el más adecuado



J.I. Blanes Mompó

Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital de Manises, Valencia, España

Recibido el 17 de marzo de 2014; aceptado el 23 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 25 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Estenosis carotídea asintomática;
Tratamiento médico

KEYWORDS

Asymptomatic carotid stenosis;
Medical treatment

Resumen La estenosis carotídea asintomática (ECA) tiene una alta prevalencia y una pequeña posibilidad de ictus. Su tratamiento implica la aplicación del llamado tratamiento médico intensivo (TMI) de la arteriosclerosis y en casos seleccionados la cirugía carotídea, bien mediante endarterectomía (TEA), bien mediante stent (CAS). Las indicaciones actuales están basadas en ensayos clínicos antiguos donde no se aplicaba el tratamiento médico actual, y el único criterio de selección en relación con la lesión era el grado de estenosis. Actualmente, con la aplicación del TMI, la tasa de ictus en pacientes con ECA es similar a la obtenida en la rama quirúrgica de los ensayos clínicos, resultados que son mejores que en la práctica habitual. Sí que existe un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de la cirugía, y son aquellos con una placa inestable a pesar del TMI. Por todo esto debemos ser cautos a la hora de practicar una intervención quirúrgica en pacientes con ECA, y serían necesarios ensayos clínicos aleatorizados que compararan el CAS, la TEA y el mejor tratamiento médico en pacientes con ECA.

© 2014 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

With few exceptions, medical treatment is the most appropriate in asymptomatic carotid stenosis

Abstract Asymptomatic carotid stenosis (ACS) has a high prevalence and a small possibility of stroke. Its treatment involves the application of the so-called, intensive medical treatment (IMT) of the arteriosclerosis, and in selected cases, carotid surgery, either by endarterectomy (TEA) or a Stent (CAS). The current indications are based on old clinical trials in which the current medical treatment was not applied, and the only selection criterion relating to the lesion was the grade of stenosis. With the application of IMT, the stroke rate in patients with ACS is currently similar to that obtained in the surgical arm of the clinical trials, results that are better than in normal practice. If there is a sub-group of patients who could benefit from surgery, then they are those with an unstable plaque despite the IMT. For all this, we should

Correo electrónico: lochv@telefonica.net

<http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2014.03.013>

0003-3170/© 2014 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

be cautious when performing a surgical intervention in patients with ACS. Randomised clinical trials are needed to compare CAS, TEA, and the improved medical treatment in patients with ACS.

© 2014 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La estenosis carotídea (EC) es una de las causas principales de ictus isquémico, un grave problema de salud pública. El ictus, con una prevalencia del 30/00 anual, es la tercera causa de muerte en la población y la primera de incapacidad prolongada severa¹. Un 20% se desarrollan en pacientes con EC, el 80% de estos como primer evento, es decir en pacientes con EC asintomática (ECA)², aunque un 20 a un 45% de ellos son debidos a enfermedad de pequeño vaso o cardioembólicos a pesar de la EC³.

La prevalencia de EC de algún grado en varones y mujeres mayores de 65 años es del 75 y 62%, mayor del 50% de estenosis del 7 y 5%, y mayor del 80% del 2,4 y 1,1% respectivamente⁴, mayor aún en pacientes con lesiones arterioscleróticas a otros niveles. Un 11-26% de pacientes con enfermedad coronaria y un 25-49% con enfermedad arterial de las extremidades tienen una ECA. Los hallazgos morfológicos en la placa arteriosclerótica carotídea son en muchos aspectos similares a los hallados en las placas de cualquier otro territorio, e incluyen un núcleo rico en lípidos y una placa fibrosa. La presencia de una placa de ateroma en la bifurcación carotídea pone al paciente en situación de alto riesgo de morbimortalidad cardiovascular, ictus, infarto de miocardio y muerte cardiovascular, muy superior al de la población normal, por lo que debe aplicarse un tratamiento médico intensivo (TMI) para controlar los factores de riesgo e inhibir la aterosclerosis como en cualquier otro paciente arterioscleroso².

Además del TMI que debe aplicarse, la ECA puede tratarse mediante cirugía, bien endarterectomía (TEA), bien stent (CAS), existiendo recomendaciones de las distintas sociedades según la evidencia científica (tablas 1 y 2)^{5,6}.

Estas indicaciones están basadas en 2 ensayos clínicos, ACAS, publicado en 1995, que incluyó a 1.662 pacientes y ACST, publicado en 2004, que incluyó a 3.120 pacientes. Los datos brutos de los estudios ACAS y ACST muestran un riesgo anual de ictus ipsilateral en pacientes tratados con TEA más tratamiento médico del 1% y con tratamiento médico de aproximadamente el 2% y a los 5 años del 5,5 vs 11,2%, sin beneficio en mujeres y teniendo en cuenta los criterios selectivos de exclusión y la bajísima tasa de eventos, un 3%. El número necesario para tratar (NNT) a los 2 años es de 83 y a los 3 años de aproximadamente 33, lo que puede implicar que 82 pacientes a 2 años y 32 a 3 van a intervenir sin beneficio.

Los propios autores del ACST advierten sobre la interpretación y generalización de los resultados. Los beneficios solamente son con una tasa de eventos peroperatorios menor del 3%, lo que es inferior a los registros habituales. Además, no se encontró beneficio en mayores de 75 años y no había diferencia en relación con el grado de estenosis, lo que

contrasta con los estudios de historia natural de ECA. Estos ensayos aleatorizaron pacientes desde finales de los 80 hasta los primeros años del 2000, una época en que el tratamiento médico era subóptimo comparado con el actual, y en los ensayos el tratamiento médico se dejaba a la discreción del médico. En el ACAS un porcentaje tomaba antiagregantes, pero no estatinas, ni tenía un control estricto de la presión arterial. En el ACST, más reciente, el 90% de los pacientes estaba con antiagregación, un 65% con tratamiento antihipertensivo y una media del 45% tomaba estatinas, variando del 10% al inicio del estudio al 80% en los últimos pacientes incluidos. Por ello, la eficacia de la TEA para ECAS en la actual práctica clínica es controvertida⁷⁻⁹.

En el estudio CREST, que compara resultados de TEA vs CAS en estenosis carotídea sintomática y asintomática, sin rama médica, los pacientes asintomáticos tuvieron un riesgo quirúrgico de ictus o muerte del 2,5% para stent y del 1,4% para endarterectomía. El riesgo a 4 años fue del 4,5% con stent y un 2,7% con endarterectomía, lo que comparado con el riesgo de la endarterectomía en los estudios ACAS y ACST parece razonable¹⁰. Actualmente el riesgo de ictus en pacientes tratados con el TMI es de entre el 0,5 y el 1,2% al año, lo que mejora los resultados de las ramas médicas y quirúrgicas de los estudios ACAS, ACST o CREST. Este descenso también se ha asociado a una disminución de síndrome coronario agudo y de muerte súbita, y está probablemente relacionado con la mayor eficacia del tratamiento médico de la enfermedad arterial, debido a un mejor conocimiento de la misma. Ha habido una expansión de los umbrales utilizados para definir y tratar la diabetes mellitus, la hipertensión y la hiperlipidemia, así como una mejora en el conocimiento de la protección vascular que ofrecen los nuevos fármacos: antiagregantes, antihipertensivos e hipolipemiantes. Entre los antiagregantes el ácido acetilsalicílico como monoterapia, o asociado a dipiridamol, que en sintomáticos ha demostrado una disminución del riesgo relativo de accidente isquémico cerebral transitorio (AIT) e ictus del 37%¹¹. Respecto a los fármacos antihipertensivos debe mantenerse en pacientes con estenosis carotídea unos niveles de PA < 140/90 en no diabéticos y de 130/80 en diabéticos. Además, se ha demostrado que con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ramipril), a igual control de la presión arterial que con otros antihipertensivos, se reduce la tasa de eventos un 32% y con perindopril asociado a diurético se redujo la tasa de ictus un 43%¹², probablemente por el efecto proinflamatorio que la angiotensina II ejerce sobre la pared arterial¹³. Respecto a los hipolipemiantes, para pacientes con ECA no hay ensayos aleatorizados. Sin embargo, el *European Stroke Initiative* recomienda el tratamiento con estatinas

Tabla 1 Recomendaciones de la *European Society of Vascular Surgery* de cirugía carotídea en pacientes asintomáticos⁵

Nivel de recomendación A	La TEA puede recomendarse en varones con ECA menores de 75 años con una estenosis entre el 70 y el 99% si el riesgo asociado a la cirugía es menor del 3%
Nivel de recomendación A	La TEA en mujeres con ECA, únicamente en aquellas jóvenes y sanas
Nivel de recomendación C	El CAS puede recomendarse en pacientes con ECA solamente en centros de gran volumen, con baja tasa bien registrada de <i>stroke</i> -muerte periprocedimiento o dentro de un ensayo clínico, pues su beneficio en pacientes asintomáticos todavía tiene que demostrarse

CAS: stent carotídeo; ECA: estenosis carotídea asintomática; TEA: endarterectomía carotídea.
Fuente: Liapis et al.⁵

salvo contraindicación. Además, en el estudio SPARCL, que administraba 80 mg de atorvastatina o placebo a pacientes con AIT o ictus reciente, los pacientes con EC (n: 1.007) tuvieron una reducción del riesgo relativo de ictus del 36% y de síndrome coronario agudo del 42%¹¹, probablemente debido al efecto antiinflamatorio que tienen las estatinas sobre la placa de ateroma¹⁴. Esta disminución de la tasa de ictus se ha producido a pesar de un incremento en la edad de la población, pero acompañado de un descenso del tabaquismo y de la cardiopatía isquémica¹⁵.

Todo lo anterior sugiere que el mejor tratamiento para los pacientes con ECA es el llamado TMI, el *best medical treatment* de los anglosajones.

Sin embargo, y a pesar de la baja tasa de ictus actuales con el TMI, todavía existe un subgrupo de pacientes con ECA que podría beneficiarse de la cirugía, y no depende del grado de estenosis, sino de otros factores, en general dependientes fundamentalmente de la placa.

Los estudios histológicos han demostrado que en las placas de pacientes sintomáticos, inestables, la cantidad de lípidos es mayor y la rotura, ulceración, inflamación y capa fibrosa fina son más frecuentes. La rotura de la placa puede provocar hemorragia intraplaca, trombosis intraluminal y embolización.

Mediante estudios ultrasonográficos el grado de ecogenicidad de una placa carotídea se expresa en una escala de grises. Una baja escala de grises (placa hipocogénica) sugiere una placa rica en lípidos. Existen clasificaciones de ella, como la de Gray-Wale, de 1 a 4 grados, o la de Geroulakos, de 1 a 5, de menor a mayor ecogenicidad o de mayor a menor ecolucencia. Las placas ecolucenas, que se caracterizan por valores menores en la escala mediana de grises (GSM), sugieren inestabilidad de la placa y desarrollan una mayor tasa de ictus³.

Además de la escala de grises también determina un mayor riesgo de ictus el volumen de la placa y su heterogeneidad. Las placas situadas en el cuartil de volumen más alto tienen una mayor tasa de eventos, que desciende si la aplicación del tratamiento médico intensivo disminuye el área de la placa¹⁶. La heterogeneidad de la placa, con la presencia de áreas blancas discretas no calcificadas dentro de áreas negras, incrementa la aparición de eventos. Estas áreas blancas se demuestran mediante la utilización de contrastes ecográficos y corresponden a neovascularización y aumento del número de macrófagos en la histología¹⁷.

La detección de microembolias mediante doppler transcraneal se considera un índice de inestabilidad de la placa, y es uno de los factores con mayor poder de predicción de ictus en pacientes con ECA. La presencia de microembolias, que se encuentra entre un 8 y un 15% de los pacientes con ECA > 60%, aumenta la tasa de ictus respecto a los que no las tienen¹⁸, aunque con la aplicación del TMI disminuye la tasa de microembolias y de ictus¹⁹.

Otros factores no dependientes de la placa son factores clínicos y cerebrales. La combinación de estenosis 90-99%, AIT contralateral y creatinina elevada identifica un subgrupo de mayor riesgo de ictus, con una tasa anual del 6,3%²⁰.

La presencia de infartos cerebrales silentes o la disminución de la reserva cerebral en pacientes con ECA > 60% incrementa el riesgo de ictus de forma significativa²¹.

En conclusión, la ECA tiene una alta prevalencia y una pequeña posibilidad de ictus. Su tratamiento implica la aplicación del llamado TMI de la arteriosclerosis, y en casos seleccionados la cirugía carotídea, bien mediante TEA o CAS. Las indicaciones actuales están basadas en ensayos clínicos antiguos donde no se aplicaba el tratamiento médico actual y el único criterio de selección en relación con la lesión era

Tabla 2 Recomendaciones de la *Society for Vascular Surgery* de cirugía carotídea en pacientes asintomáticos⁶

Nivel de evidencia 1c	El tratamiento quirúrgico de los pacientes con ECA debe guiarse por una valoración de su comorbilidad, esperanza de vida y otros factores individuales, debiéndose analizar pormenorizadamente los riesgos y beneficios del procedimiento con un conocimiento de las preferencias del paciente
Nivel de evidencia 1a	Es razonable realizar TEA en pacientes asintomáticos con una estenosis mayor del 70% si el riesgo preoperatorio de <i>stroke</i> , infarto de miocardio y muerte es bajo
Nivel de evidencia 1b	En pacientes con ECA y alto riesgo de complicaciones mediante TEA o CAS, debido a sus comorbilidades, no está establecida la efectividad de la cirugía carotídea vs tratamiento médico únicamente

CAS: stent carotídeo; ECA: estenosis carotídea asintomática; TEA: endarterectomía carotídea.
Fuente: Brott et al.⁶

el grado de estenosis. Actualmente, con la aplicación del TMI, la tasa de ictus en pacientes con ECA es similar a la obtenida en la rama quirúrgica de los ensayos clínicos, resultados que son mejores que en la práctica habitual. Sí que existe un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de la cirugía, y son aquellos con una placa inestable a pesar del TMI. Por todo esto debemos ser cautos a la hora de practicar una intervención quirúrgica en pacientes con ECA, y serían necesarios ensayos clínicos aleatorizados que compararan el CAS, la TEA y el mejor tratamiento médico en pacientes con ECA.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Faxon DP, Creager MA, Smith SC, Pasternack RC, Olin JW, Bettmann MA, et al. Atherosclerotic vascular disease conference. Executive summary Atherosclerotic vascular disease conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*. 2004;109:2595-604.
- Creager MA, Jones DW, Easton JD, Halperin JL, Hirsch AT, Matsumoto AH, et al. Atherosclerotic vascular disease conference. Writing group v. Medical decision making and therapy. *Circulation*. 2004;109:2634-42.
- Rijbroek A, Wisselink W, Vriens EM, Barkhof F, Lammertsma AA. Asymptomatic carotid artery stenosis: Past present and future. *Eur Neurol*. 2006;56:139-54.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson Jr SK, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS collaborative research group. *Stroke*. 1992;23:1752-60.
- Liapis CD, Bell PRF, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, et al. On behalf of the ESVS Guidelines Collaborators. ESVS Guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: Indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:S1-19.
- Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Circulation*. 2011;124:e54-130.
- Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *JAMA*. 1995;273:1421-8.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-502.
- Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. On behalf of the Asymptomatic carotid surgery trial (ACST) collaborative group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): A multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1074-84.
- Brott TG, Hobson 2nd RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11-23.
- Sillescu H. What does «best medical therapy» really mean? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:139-44.
- PROGRESS collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
- Piqueras L, Kubes P, Alvarez A, O'Connor E, Issekutz AC, Esplugues JV, et al. Angiotensin II induces leukocyte-endothelial cell interactions in vivo via AT1 and AT2 receptor mediated p-selectin upregulation. *Circulation*. 2000;102:2118-23.
- Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gomez-Hernandez A, Muñoz-Garcia B, Vega M, Serrano J, et al. *Clin Invest Arterioscl*. 2006;18:18-23.
- Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: Results of a systematic review and analysis. *Stroke*. 2009;40:e573-83.
- Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: A tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33:2916-22.
- Nicolaides AM, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg*. 2010;52:1486-96.
- Markus HS, King A, Shipley M, Topkian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic carotid emboli study (ACES): A prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010;9:663-71.
- Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Muñoz C, Hackam DG, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol*. 2010;67:180-6.
- Nicolaides AN, Kakkos S, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, et al. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: Results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:275e-84e.
- Morales-Valero SF, Lanzino G. Asymptomatic carotid artery stenosis: Time to rethink our therapeutic options? *Neurosurg Focus*. 2014;36:1-8.