

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Enfermedad carotídea aterosclerótica extracraneal

Luciano A. Sposato* y Francisco Klein

Centro de Stroke, Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina
Unidad de Investigación Neuromuscular, INECO Vascular, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de diciembre de 2009

Aceptado el 30 de diciembre de 2009

Palabras clave:

Enfermedad carotídea

Estenosis carotídea

Prevención

Diagnóstico

Endarterectomía

Angioplastia

Tratamiento médico

R E S U M E N

Se estima que ocurren entre 90.000 y 100.000 strokes isquémicos cada año en la Argentina, donde la enfermedad carotídea extracraneal es responsable de aproximadamente el 11% de los casos. El tratamiento de la enfermedad carotídea extracraneal siempre ha sido y continúa siendo motivo de controversia. Este trabajo revisa la anatomía; los conceptos diagnósticos e imagenológicos; los aspectos preventivos y fisiopatológicos; los tratamientos médico, quirúrgico e intervencionista, y el pronóstico de la enfermedad. Si bien los resultados de algunos estudios importantes, como el CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stent Trial), no se habían comunicado aún al finalizar la redacción de este artículo, esta revisión constituye una actualización y un extenso análisis de la evidencia científica publicada antes de diciembre de 2009.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

Extracranial Carotid Atherosclerotic Disease

A B S T R A C T

It is estimated that 90,000 to 100,000 ischemic strokes occur every year in Argentina, where carotid artery disease accounts for about 11% of the cases. Management of extracranial carotid artery disease has always been and continues to be a matter of controversy. This paper reviews the anatomy; diagnostic and vascular imaging concepts; pathophysiological and preventive aspects; medical, surgical, and interventional treatment; and prognosis of extracranial artery disease. Though the results of important studies like CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stent Trial) were ready to be released soon after the writing of this paper, this extensive review constitutes an update and thorough analysis of scientific evidence published before December 2009.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

Keywords:

Carotid artery

Carotid stenosis

Prevention

Diagnosis

Endarterectomy

Angioplasty

Medical treatment

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lsposato@ineco.org.ar (L.A. Sposato).

Introducción

Entre un 10 y un 15% de los strokes isquémicos son ocasionados por enfermedad carotídea. El significado de esta última en términos de pronóstico o de riesgo de ocurrencia de eventos cerebrovasculares suele ser confuso, debido a la gran cantidad de información disponible. Lo mismo ocurre en lo referente a las posibilidades de tratamiento. Esta revisión está organizada en dos partes; la primera incluye conceptos epidemiológicos, anatómicos, nociones fisiopatológicas, manifestaciones clínicas y una aproximación diagnóstica. En la primera sección también analizamos exhaustivamente el valor presente de la endarterectomía carotídea (EC). En la segunda parte consideramos aspectos actuales de angioplastia carotídea (AC) y del tratamiento médico respectivamente. En esta sección también abordamos estrategias para el tratamiento de la enfermedad carotídea y la enfermedad coronaria cuando se presentan de forma concomitante.

Hemos intentado abordar la enfermedad carotídea desde un punto de vista práctico, buscando responder a inquietudes que se plantean en la práctica asistencial mediante un análisis exhaustivo de la evidencia científica más reciente.

Anatomía, fisiopatología, etiopatogenia y diagnóstico

La importancia de las arterias carótidas y su relación con la circulación cerebral ha sido reconocida desde el año 438 a. C. por los griegos¹. Más de 1.500 años después, en 1951, Miller Fisher describe una serie de pacientes con accidentes isquémicos transitorios (AIT) portadores de enfermedad carotídea, y plantea por primera vez que “es concebible que algún día la cirugía vascular pueda encontrar la forma de saltar la porción ocluida de la arteria durante el periodo de síntomas fugaces ominosos”². Entre 1969 y 1970 tienen lugar los primeros estudios aleatorizados con el fin de evaluar la utilidad de la EC³. Desde entonces se ha generado gran cantidad de evidencia científica, avalando tanto el tratamiento médico como intervenciones quirúrgicas para la disminución del riesgo cerebrovascular.

Según las series internacionales, entre el 10 y el 15% de los strokes isquémicos son producidos por enfermedad carotídea^{4,5}. Un análisis (comunicación personal de los autores) de 10 estudios realizados en hospitales argentinos sobre la frecuencia de subtipos de stroke isquémico, que incluyó 5.043 pacientes, evidenció un 11% de casos atribuibles a enfermedad carotídea según la clasificación TOAST⁶. Considerando una estimación de 100.000 strokes isquémicos anuales en Argentina, 11.000 de esos casos podrían deberse a enfermedad carotídea. La importancia de estos datos epidemiológicos radica en que la enfermedad carotídea es una de las causas prevenibles del stroke isquémico⁷, dato no menor si se considera que además es el subtipo de stroke con la tasa más elevada de recurrencia, llegando al 26% a los tres meses en pacientes con AIT^{4,8}.

Anatomía básica de la arteria carótida interna

La arteria carótida interna (ACI) puede dividirse en 7 segmentos (fig. 1)⁹. Se origina en la arteria carótida común (ACC) o

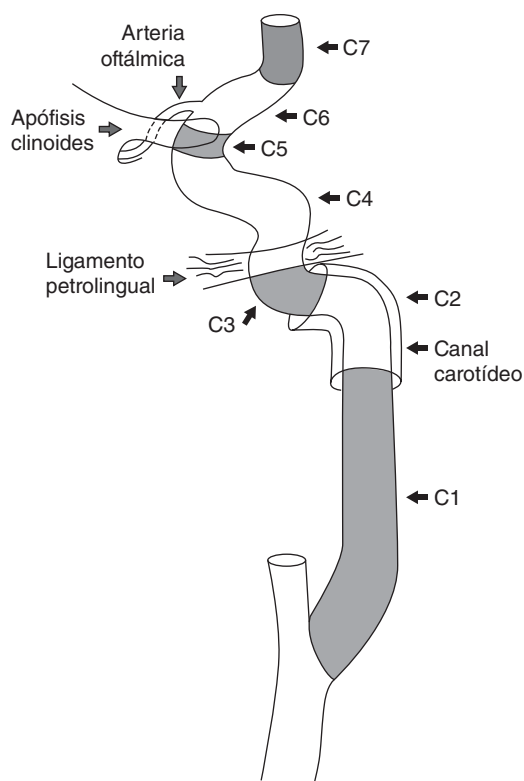


Figura 1 – Diagrama anatómico de la arteria carótida interna.

primitiva, a la altura de las vértebras C3-C4 o C4-C5. El primer segmento (C1) es el cervical, comprendiendo al bulbo carotídeo y al segmento ascendente. El bulbo carotídeo es el segmento de mayor diámetro (7,5 mm) y es el que más frecuentemente se afecta por aterosclerosis. El segmento ascendente tiene un diámetro promedio de 4,7 mm. El segmento C2 o “petroso” comienza cuando la ACI entra en el canal carotídeo en el hueso petroso (temporal). Consta de dos subsegmentos, el primero ascendente y el segundo horizontal. El segmento C3 o *lacerum* se extiende desde el final del conducto petroso hasta el ligamento petrolingual. El segmento C4 o “cavernoso” se origina después del ligamento petrolingual, transcurre por dentro del seno cavernoso y consiste en tres subsegmentos: posterior-ascendente, horizontal y anterior-ascendente. Las uniones del segundo subsegmento con el primero y el tercero conforman la rodilla posterior y anterior respectivamente. El segmento C5 o “clinideo” consta de un corto trayecto en forma de cuña que se origina a partir del anillo dural proximal y finaliza en el anillo dural distal. El segmento C6 u “oftálmico” se origina después del anillo dural distal, culmina justo antes del origen de la arteria comunicante posterior (ACoP) y da origen a la arteria oftálmica. El último tramo es el C7 o “comunicante”, y finaliza cuando la ACI da sus dos ramas terminales, la arteria cerebral media (ACM) y la arteria cerebral anterior (ACA). Como su nombre indica, da origen a la ACoP.

Fisiopatología de la aterotrombosis carotídea

La gravedad de la estenosis parece ser el factor de mayor importancia en cuanto al riesgo de desarrollar un stroke

isquémico¹⁰. Sin embargo, recientemente se ha enfatizado la importancia de la conformación estructural de la placa aterosclerótica¹¹, por lo que es más adecuado utilizar el término “enfermedad carotídea” en lugar de “estenosis carotídea”.

El endotelio vascular es el responsable de mantener la integridad de la pared arterial mediante la liberación equilibrada de sustancias pro-aterogénicas (tromboxano, angiotensina II, trombina, endotelina, etc.) y anti-aterogénicas (prostaciclina, óxido nítrico, serotonina, histamina, etc.). Los factores de riesgo vascular, efectos hemodinámicos y algunos productos humorales específicos pueden ocasionar disfunción endotelial, un proceso sistémico y potencialmente reversible. Esta disfunción es el gatillo para la formación de la placa aterosclerótica que comienza con la integración de colesterol y la incorporación de células inflamatorias en la pared vascular¹². Factores reológicos locales y el despulimiento del endotelio (*shear stress*), ocasionado por el jet sanguíneo sobre determinadas regiones del árbol arterial, como el bulbo carotídeo, favorecen estos fenómenos patológicos.

Si no se interviene precozmente en el control de los factores de riesgo, la placa aterosclerótica evoluciona a la vulnerabilidad: reducción del espesor de la cápsula fibrosa¹³, ulceración¹⁴, hemorragia intraplaca por rotura de *vasa vasorum*¹⁵, core lipídico necrótico de gran tamaño (> 40%)^{16,17} o trombosis *in situ*¹⁸. Histológicamente, la placa vulnerable exhibe un abundante infiltrado inflamatorio-macrofágico¹⁹. Recientemente se ha descrito un aumento de la neovascularización de la placa a través de los *vasa vasorum*²⁰. Cada uno de estos factores se asocia a un mayor riesgo de fenómenos embólicos arteria-arteria. Sin embargo, no todas las placas vulnerables tienen la capacidad de generar embolias. De hecho, también pueden ser encontradas en las arterias carótidas de pacientes asintomáticos¹⁴. Para explicar este fenómeno se ha descrito la teoría del “paciente vulnerable”, que incorpora el concepto de trombofilia o estado pro-trombótico transitorio propiciado por diversos gatillos²¹. Se ha observado que estos pacientes muestran valores elevados de proteína C reactiva, leucocitos en sangre, metaloproteinasas, enzimas proteolíticas y otros marcadores biológicos²²⁻²⁴. Estos marcadores, íntimamente relacionados con procesos inflamatorios y de estrés oxidativo, serían mediadores para la transformación de placas no vulnerables en vulnerables.

Etiopatogenia del stroke isquémico en pacientes con enfermedad carotídea

El stroke isquémico ocurrido en pacientes con enfermedad carotídea puede explicarse por fenómenos dependientes de la misma estenosis arterial, o por mecanismos no relacionados, como la cardioembolia, la enfermedad de pequeña arteria o más raramente estados de hipercoagulabilidad. De los 1.021 strokes que ocurrieron en 2.885 pacientes del NASCET, el 11% fueron por cardioembolia, el 21% por enfermedad de pequeño vaso y el 68% por enfermedad carotídea. Al analizar sólo los strokes que ocurrieron en el territorio de las ACI asintomáticas (contralaterales a la ACI intervenida) con estenosis > 70% se observó que el 45% era atribuible a cardioembolia o enfermedad de pequeño vaso²⁵. Estos hallazgos concuerdan con el concepto de múltiples mecanismos planteado por Caplan²⁶.

Tabla 1 – Carga de factores de riesgo en pacientes con enfermedad carotídea asintomática y en pacientes con stroke isquémico no-carotídeo

	Enfermedad carotídea asintomática (n = 113)	Stroke isquémico o AIT (n = 175)	p
Edad, años (media ± DE)	67,3 ± 8,2	67,6 ± 13,0	1,00
Género masculino, %	74,3	64,6	0,08
Hipertensión arterial, %	86,7	83,4	0,45
Diabetes mellitus, %	32,7	22,9	0,06
Dislipemia, %	75,2	54,3	< 0,01
Tabaquismo, %	58,4	42,3	0,01
Infarto de miocardio, %	35,4	17,1	< 0,01

Centro de Stroke. Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro (1 de enero de 2007 a 31 de diciembre de 2008).

En cuanto a los mecanismos relacionados directamente con la enfermedad carotídea debemos considerar los fenómenos hemodinámicos causantes de hipoflujo grave (< 20% del flujo sanguíneo cerebral con respecto al hemisferio contralateral)²⁷, la trombosis local sobre una placa vulnerable con subsecuente embolización distal^{28,18} o la formación de microtrombos sobre las superficies de arterias con endotelio macro y microscópicamente indemne (disfunción endotelial sin daño estructural)^{29,30}. Infrecuentemente pueden encontrarse émbolos de origen cardíaco impactados sobre una estenosis carotídea preexistente.

Factores de riesgo

En líneas generales, los factores de riesgo que predisponen a la formación de la placa aterosclerótica carotídea son los mismos que llevan al compromiso aterosclerótico de otros vasos como los intracraneales, coronarios, de miembros inferiores, etc.: hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, diabetes, sedentarismo, obesidad, procesos infecciosos y síndrome metabólico, entre otros. Tal vez el punto más interesante es que la “carga de factores riesgo” de los pacientes con enfermedad carotídea, aún asintomática, es mayor que en aquellos que han sufrido un stroke isquémico de causa no carotídea. Este hallazgo se expone en la tabla 1, donde se compara la carga de factores de riesgo en pacientes portadores de enfermedad carotídea asintomática con aquellos que sufrieron un stroke isquémico de causa no carotídea. La dislipemia y el tabaquismo parecen ser los factores diferencialmente asociados a enfermedad carotídea. Estos datos sustentan aún más la hipótesis que plantea que la acumulación de factores de riesgo es necesaria para que se generen placas ateroscleróticas con posterior evolución a la vulnerabilidad, pero no es suficiente para producir un stroke isquémico.

Manifestaciones clínicas del stroke isquémico por enfermedad carotídea

Los strokes isquémicos producidos por enfermedad carotídea suelen ocasionar cuadros neurológicos de mayor gravedad que

los producidos por otros mecanismos, como la enfermedad de pequeño vaso. La mayor gravedad se debe a que los infartos suelen ser de gran tamaño. Clásicamente se los ha definido como mayores de 15 mm, aunque este punto de corte ha sido puesto en duda recientemente³¹. Su localización suele ser córtico-subcortical, con predominio por el territorio de la ACM. Por ello, además de los signos clásicos deficitarios motores y/o sensitivos, el paciente con stroke isquémico de causa carotídea suele presentar signos corticales como afasia, *neglect*, anosognosia, extinción sensitiva o alteraciones visuoespaciales.

Un hallazgo clínico distintivo es el compromiso retiniano bajo la forma de ceguera monocular transitoria (amaurosis fugax) ipsilateral a la enfermedad carotídea. Menos frecuentemente puede producirse un cuadro no reversible. Suele instalarse en pocos segundos como un telón (desplazamiento vertical de arriba hacia abajo) o una cortina (desplazamiento lateral) que rápidamente afecta la visión de un solo ojo hasta producir la amaurosis. Ésta suele durar escasos segundos o minutos (generalmente menos de 10 minutos). También puede comenzar como un oscurecimiento progresivo de la visión en el ojo afectado. Estos fenómenos transitorios se producen por hipoflujo en la arteria oftálmica o por microembolización desde la ACI a la arteria central de la retina, con posterior recanalización mediada por el sistema fibrinolítico endógeno³².

Algunas manifestaciones clínicas como mareo, vértigo o síncope no son atribuibles a la enfermedad carotídea³³.

Diagnóstico de la enfermedad carotídea

Todo paciente que ha sufrido un stroke isquémico debe ser evaluado para determinar la presencia o ausencia de enfermedad carotídea, tanto extra como intracraneal. Con respecto a la población general que nunca ha sufrido un stroke o AIT la indicación para la evaluación de la enfermedad carotídea es más cuestionable. Según la *Preventive Services Task Force* de Estados Unidos (USPSTF), el potencial beneficio derivado de la identificación y posterior resolución quirúrgica de una estenosis carotídea >70% en pacientes asintomáticos no sobrepasa el riesgo generado por la angiografía por sustracción digital (A-SD) cerebral preoperatoria y la cirugía en sí. En conclusión, la USPSTF recomienda no realizar el rastreo de enfermedad carotídea en la población general (nivel de evidencia D)³⁴.

Cuantificación del grado de estenosis carotídea

Se han postulado diversas estrategias o algoritmos diagnósticos para la evaluación del paciente con enfermedad carotídea. El método utilizado para determinar el grado de estenosis no es un detalle menor. Muchas de las discrepancias en los resultados de diversos estudios aleatorizados sobre el abordaje quirúrgico de la enfermedad carotídea pueden explicarse por variaciones en las mediciones^{35,36}.

El doppler color de vasos del cuello (DVC) es el método más utilizado en la práctica clínica³⁷. Esto se debe a su bajo coste relativo y a su mayor disponibilidad. Sin embargo, es una técnica que depende de la experiencia del observador. Como limitación, la imposibilidad de evaluar la ACC proximal y la porción distal de la ACI dificulta la detección de estenosis en

tándem³⁸. Por otra parte, al no evaluar circulación intracraneal se pierde la posibilidad de detectar aneurismas, hallazgos que podrían modificar la decisión terapéutica³⁸. Cabe señalar que la circulación intracraneal podría evaluarse mediante doppler transcerebral (DTC), aunque es un método que requiere mayor entrenamiento por la interposición ósea, lo que redundaría en su baja utilización. Finalmente, las imágenes impresas no suelen tener la calidad suficiente como para ser evaluadas por un profesional que no haya estado presente durante el estudio, por lo que el médico tratante debe confiar ciegamente en el informe. A pesar de estas observaciones, existe una tendencia creciente mundialmente a definir conductas quirúrgicas en función de DVC realizados por dos operadores distintos o un DVC junto con otro método no invasivo en reemplazo de la A-SD. Si bien se han reportado excelentes correlaciones entre el DVC y la A-SD, éstas nunca fueron perfectas, criterio indispensable para decidir una conducta quirúrgica³⁹. Varios estudios confirman que la decisión quirúrgica no puede tomarse basándose en la información obtenida exclusivamente a partir del DVC^{40,41}.

La angiorresonancia magnética nuclear (A-RMN) con tiempo de vuelo (TOF, *time of light*) no requiere el uso de contraste paramagnético. Sin embargo, el contraste administrado de forma dinámica para la visualización de todo el árbol arterial, desde su inicio en el cayado aórtico hasta los vasos terminales, ha logrado mejorar sustancialmente la calidad de las imágenes. Este método es conocido por su acrónimo en inglés como CEMRA (*contrast enhanced MR angiography*). Al igual que la A-RMN sin contraste, sobreestima el grado de estenosis en obstrucciones graves preoclusivas. Por otra parte, requiere periodos más prolongados de adquisición, aunque menores que los de la A-RMN por TOF, lo que puede resultar en una disminución de la calidad de las imágenes si el paciente se mueve. Algunos autores plantean que es el más certero de los métodos diagnósticos no invasivos, tiene una excelente correlación anatómica y permite evaluar adecuadamente la circulación intracraneal^{38,42}.

La angio-tomografía computarizada multicorte (A-TCM) incorpora la posibilidad de obtener imágenes de todo el árbol arterial en un tiempo menor que el CEMRA, evitando de esta manera los artificios por movimiento. Requiere contraste yodado que debe ser administrado mediante una bomba por personal entrenado, y el paciente es expuesto a una elevada dosis de radiación. Esta técnica permite visualizar con mayor exactitud los aspectos anatómicos de la arteria, así como los componentes de la placa. Basándonos en nuestra propia experiencia el rédito diagnóstico parece ser mayor cuando se evalúan las imágenes en forma dinámica desde el monitor de la consola del tomógrafo que cuando se observan las placas en un negatoscopio o una selección digitalizada. La desventaja radica en que es necesario esperar a la reconstrucción de las imágenes, lo que puede demandar algunas horas de espera. Finalmente la A-TCM permite visualizar con notable nitidez y detalle la circulación intracraneal.

La A-SD es considerada el estándar de oro para la evaluación de las arterias cerebrales extra e intracraneales. Requiere la colocación de un catéter intraarterial para la inyección de contraste yodado y genera una exposición considerable a la radiación. Como complicación puede ocasionar strokes isquémicos

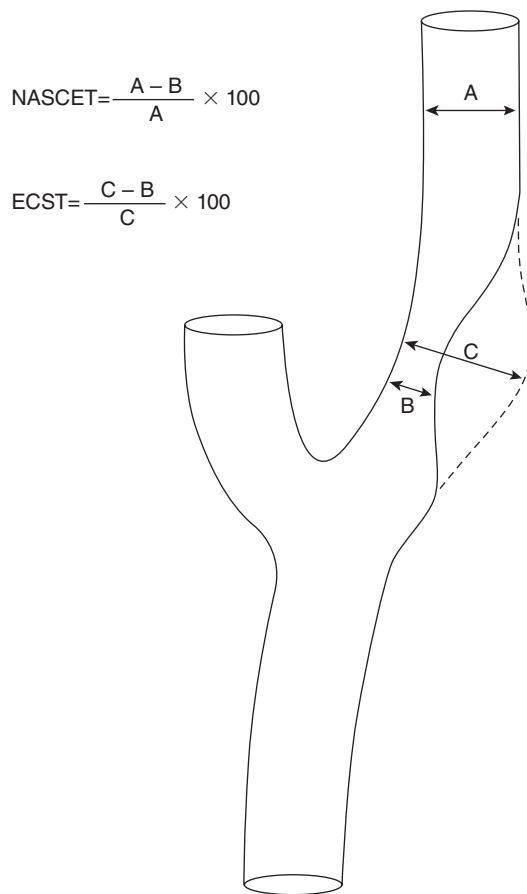


Figura 2 – Medición de la estenosis carotídea extracraneal según NASCET y ECST.

micos con tasas que varían entre el 1% (discapacitantes y/o fatales) y el 4% (leves)⁴³. Además puede presentar otro tipo de complicaciones como hematomas en el sitio de punción. Otra desventaja es que no provee información acerca de la morfología de la placa, dado que sólo permite identificar ulceraciones. En cuanto a la medición del grado de estenosis existen varios métodos. Los más difundidos son los que fueron utilizados en los estudios NASCET y ECST (*European Carotid Surgery Trial*) (fig. 2)^{44,45}. El más ampliamente utilizado es el del NASCET⁴⁶. Si bien ambos métodos son fiables y tienen una buena correlación, es necesario aplicar una fórmula para homologar las mediciones: $\text{ECST} = 40 + (0,6 \times \text{NASCET})$.

En conclusión, el DVC es un método adecuado para el rastreo del grado de estenosis carotídea en pacientes que han sufrido un stroke isquémico o AIT. Es preferible a otros métodos por su mayor disponibilidad y menor coste. Cuando la potencial presencia de enfermedad intracraneal pueda repercutir en modificaciones de conductas terapéuticas, será necesario realizar estudios no invasivos adecuados (A-RMN o A-CTM). Tanto el NASCET como el ECST utilizaron A-SD para confirmar el grado de estenosis^{44,45}. Extrapolar las conclusiones de estos dos estudios a poblaciones de pacientes evaluados mediante estudios complementarios no invasivos como la A-RMN, DVC o A-TCM podría resultar arriesgado, precipitando decisiones equivocadas. A pesar de esta salvedad, las

guías para el manejo del AIT de la *American Heart Association/American Stroke Association* refieren que con la concordancia de dos métodos no invasivos (DVC, A-RMN o A-TCM) no es necesaria la realización de una A-SD. Este estudio podría reservarse para los casos en que no haya coincidencia entre métodos no invasivos (nivel de evidencia B, clase IIa)⁴⁷.

Las recomendaciones de las guías de la *American Heart Association/American Stroke Association* con respecto a la evaluación del grado de estenosis de las ACI extracraneales y la selección de candidatos para la EC son las siguientes: a) no debe utilizarse el DVC como único método diagnóstico si se contempla la posibilidad de una endarterectomía (nivel de evidencia A, clase III); b) el método de elección para la determinación del grado de estenosis es la A-SD (nivel de evidencia A, clase I); c) pueden utilizarse dos métodos no invasivos (DVC, A-RMN o A-CTM) para la evaluación del grado de estenosis, aunque con menor exactitud que con la utilización de la A-SD, lo que puede aumentar la posibilidad de indicar un tratamiento erróneo (nivel de evidencia B, clase IIa), y d) las lesiones suboclusivas son detectadas con más exactitud por la A-SD, seguidas de cerca por la A-CTM (nivel de evidencia B, clase IIa)⁴⁸.

Espesor íntima-media, morfología, área y volumen de la placa carotídea

En los últimos años se han logrado grandes avances en cuanto a la visualización e identificación de los componentes de la placa vulnerable mediante técnicas ultrasonográficas y la incorporación del doppler intravascular (IVUS, *intravascular doppler ultrasound*), A-RMN y A-TCM. La utilización de estos exámenes complementarios en la práctica diaria ya es corriente en varios centros especializados nacionales e internacionales (fig. 3). Otros métodos más sofisticados sólo se usan con fines de investigación: tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) con acetazolamida, termografía extra o intravascular, tomografía de coherencia óptica (OCT) y elastografía, entre otros.

El espesor íntima-media (EIM) aumentado ha sido identificado como un predictor de infarto agudo de miocardio y stroke en la población general. Por cada 0,1 mm de aumento en el EIM, el riesgo ajustado (por edad y sexo) de stroke aumenta un 18% (OR: 1,18; IC 95%: 1,16-1,21)⁴⁹. El área de la placa es un mejor marcador de riesgo de stroke que el EIM, aunque puede resultar más difícil de cuantificar⁵⁰. Ambos parámetros son considerados fenotipos ateroscleróticos con diferencias biológicas y genéticas⁵⁰. A pesar del valor pronóstico de estos indicadores su uso en la práctica clínica no ha sido avalado todavía. Más recientemente se ha comenzado a utilizar un tercer marcador carotídeo de riesgo, el volumen de la placa cuantificado mediante doppler con reconstrucción tridimensional⁵¹.

Los signos de vulnerabilidad de la placa carotídea pueden ser visualizados con DVC, A-TCM y A-RMN. El método que ofrece mayor detalle es el IVUS.

En nuestra experiencia, la valoración de la morfología de la placa nos ha sido de gran utilidad no sólo para la orientación

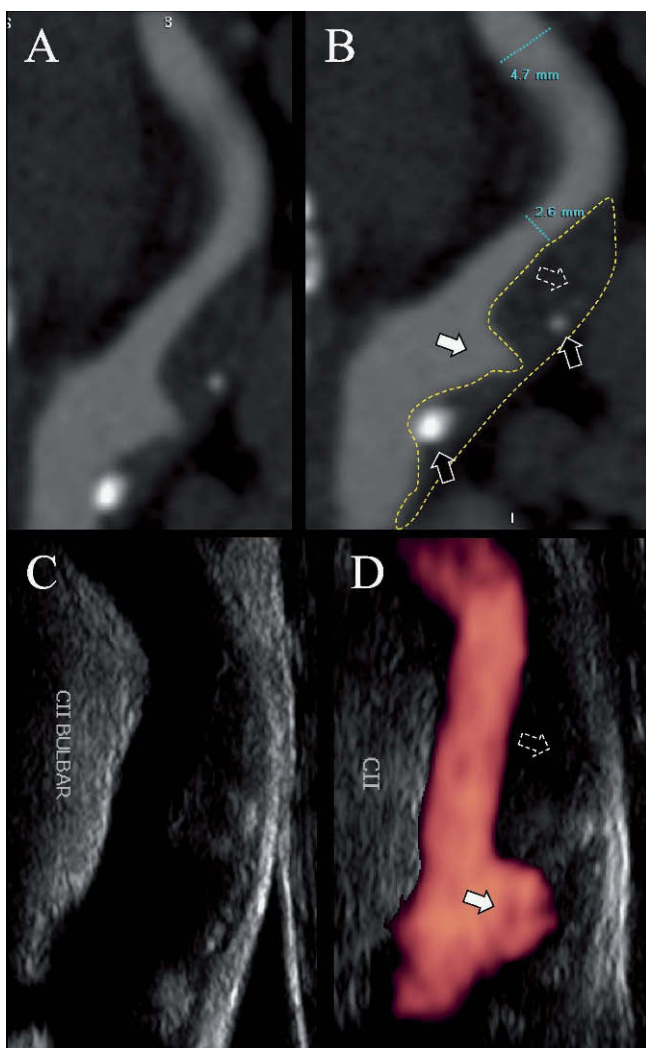


Figura 3 – Ecodoppler con power-doppler y angiografía de arteria carótida interna. A y B: tomografía computarizada multicorte de la arteria carótida interna, que muestra una estenosis a nivel bulbar por una placa con componente fibrolipídico (flechas punteadas), escaso componente cálcico (flechas negras) y una gran úlcera (flechas blancas). C y D: la misma arteria evaluada por eco doppler (C) y power-doppler.

de la prevención secundaria (ver sección de tratamiento médico), sino también para la toma de decisiones en algunos pacientes (ver el caso clínico al final de la sección endarterectomía carotídea). Aunque también algunos centros internacionales han comenzado a utilizarlos para la monitorización del tratamiento médico⁵², el verdadero rol de la medición del EIM, área, volumen y morfología de la placa carotídea en la práctica asistencial debe ser confirmado en el contexto de grandes estudios prospectivos para que puedan recomendarse formalmente (nivel de evidencia B, clase IIa)^{47,53}. Por el momento, de las anomalías arteriales que pueden objetivarse mediante estudios complementarios sólo el porcentaje de estenosis persiste en los modelos multivariados, además de ser el de mayor valor predictivo para el stroke isquémico ipsilateral⁵⁴.

Endarterectomía carotídea

Sólo 7 meses después de que Miller Fisher imaginara la primera cirugía carotídea² Raúl Carrea realiza la primera intervención en un paciente con obstrucción carotídea, resecano la placa aterosclerótica y anastomosando la arteria carótida externa (ACE) con la ACI^{55,56}. La primera EC con la técnica que aún se utiliza en la actualidad (salvo mínimas modificaciones) es realizada por Michael DeBakey en 1953, aunque el caso se publica en 1975⁵⁷. El paciente es controlado durante 19 años y fallece como consecuencia de un infarto agudo de miocardio. En 1954, Eascott realiza una reparación mediante la resección parcial de una sección parcialmente trombosada de ACI y ACC y posterior anastomosis directa⁵⁸. Con el transcurso de los años, el número de endarterectomías aumenta gradualmente hasta la década de 1980, cuando algunos estudios comienzan a advertir sobre elevadas tasas de stroke y muerte postoperatoria⁵⁹⁻⁶¹. A comienzos de la década de 1990, después de la publicación del NASCET y el ECST, renace el entusiasmo por la EC y se abre un nuevo capítulo en la prevención primaria y secundaria del stroke^{45,51,62}.

Tipos de endarterectomías

Existen dos técnicas quirúrgicas: la clásica y la técnica por eversión (fig. 4). La primera consiste en realizar una sección longitudinal de la ACI para quitar la placa ateromatosa⁶³. La segunda requiere la sección transversal del origen de la ACI, abarcando toda su circunferencia, con posterior eversión de la adventicia y de la media. Con este procedimiento el tubo de ateroma de la ACI es expulsado. Posteriormente se realiza la endarterectomía de la ACC mediante la técnica clásica. Finalmente se reanastomosa el bulbo de la ACI en la bifurcación⁶⁴.

Las ventajas y desventajas de ambas técnicas quirúrgicas se resumen en la tabla 2. Una revisión sistemática de estudios aleatorizados que comparan la endarterectomía clásica con la técnica por eversión (2.590 cirugías) no mostró diferencias significativas en cuanto a stroke perioperatorio, stroke, muerte o complicaciones locales⁶⁵.

Utilización de parche

Uno de los riesgos o potenciales complicaciones de la EC es la reestenosis. La reestenosis a largo plazo suele ser consecuencia del inadecuado control de los factores de riesgo. En cambio, la que ocurre dentro del primer año es causada por hiperplasia neointimal⁶⁶. Con el fin de evitar la hiperplasia neointimal se han utilizado diversos tipos de parches. Si bien éstos pueden asociarse a infecciones o hematomas (en caso de rotura), su uso ha significado un avance mayor en cuanto a la disminución de tasas de complicaciones graves.

Una revisión sistemática realizada sobre 10 estudios aleatorizados que comprendieron 2.157 cirugías en 1.967 pacientes comparó el resultado de endarterectomías realizadas con parches autólogos (venosos) o sintéticos frente a cirugías con cierre primario (sin parche)⁶⁷. La utilización de parche demostró una reducción del riesgo de stroke ipsilateral a los 30 días

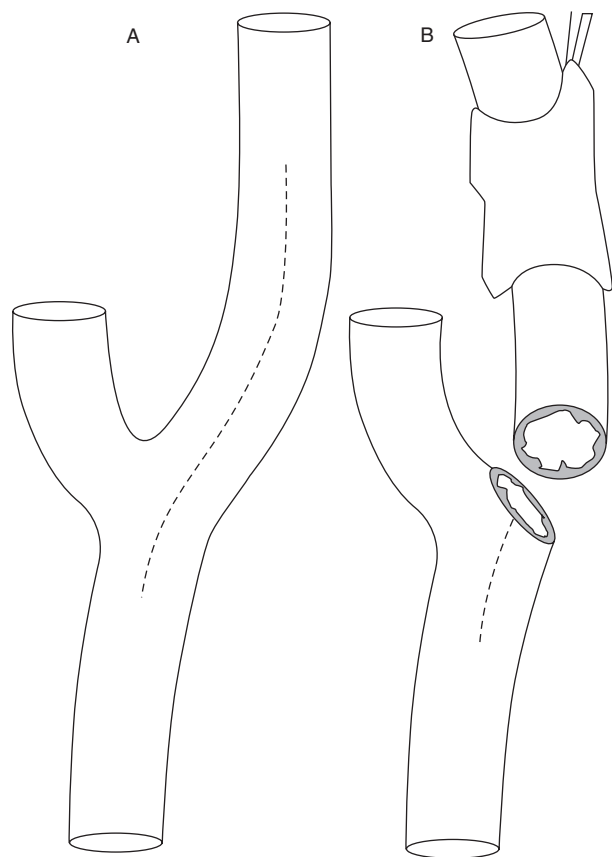


Figura 4 – Endarterectomía clásica y endarterectomía por eversión. A: endarterectomía clásica con sección longitudinal a lo largo de la arteria carótida interna y la arteria carótida común. B: endarterectomía por eversión.

(OR: 0,31; IC 95%: 0,2-0,6; $p = 0,001$). En el seguimiento a largo plazo también se asoció a una menor reestenosis (OR: 0,24; IC 95%: 0,2-0,3; $p < 0,00001$) y un menor riesgo de stroke o muerte (0,59; IC 95%: 0,4-0,8; $p < 0,0001$). Los autores concluyen que los resultados avalan el uso de parche en la EC.

Shunting intraoperatorio

Durante el procedimiento quirúrgico, mientras se elimina la placa ateromatosa, es necesario detener la circulación al nivel de la ACI intervenida. Esto puede realizarse con o sin *shunt*. Con la primera opción se logra mantener el flujo sanguíneo hemisférico mediante la colocación de un *shunt* desde la ACC a la ACI distal al clampeo. Por el contrario, si se opta por la segunda modalidad, el flujo sanguíneo cerebral dependiente de la ACI clampeada debería mantenerse mediante circulación colateral proveniente del polígono de Willis, o a través de la circulación extracraneal dependiente de la ACE. Un estudio que utilizó monitorización permanente de flujo sanguíneo cerebral y electroencefalográfico durante la EC evidenció que en algunos pacientes el flujo sanguíneo hemisférico llegaba a cero si no se utilizaba *shunt*⁶⁸. Este hallazgo es equivalente al efecto que se produce sobre el cerebro durante el paro cardiorrespiratorio. La utilización de *shunt* brinda más tiempo al cirujano y funciona como un sistema de protección cerebral para disminuir el riesgo de stroke isquémico por hipoflujo. Sin embargo, la mayoría de los strokes isquémicos relacionadas con la EC se producen por embolización de partículas adheridas a la pared arterial y no por hipoflujo. De hecho, la colocación del *shunt* podría favorecer la embolización desde la ACC, así como también la ocurrencia de disecciones. Hasta la actualidad sólo se han realizado dos estudios aleatorizados que evalúan el beneficio potencial del *shunting*^{69,70}. Entre ambos incluyeron 590 pacientes y mostraron una tendencia no significativa a la reducción del riesgo de stroke o muerte perioperatoria. Dada la falta de resultados concluyentes, no pueden realizarse recomendaciones respecto del uso de *shunt* durante la EC.

Anestesia local o general

La EC puede realizarse con anestesia local o general. Las ventajas teóricas relacionadas con la primera modalidad son varias. En primer lugar, podría no ser necesario el *shunt*, dado que el paciente está despierto y es evaluable de forma constante durante la cirugía. Esto permitiría colocar el *shunt* sólo ante la evidencia de un déficit neurológico focal. Por esta

Tabla 2 – Ventajas y desventajas de la endarterectomía clásica y la endarterectomía por eversión

Endarterectomía clásica	Endarterectomía por eversión
Ventajas Shunt desde el comienzo de la cirugía Posibilidad de resolver ateromas distales Posibilidad de ver siempre el segmento distal intimal	Menores tasas de reestenosis No necesidad de parche Posibilidad de resección de segmentos redundantes (prevención de kinking) Menor tiempo quirúrgico
Desventajas Mayor tiempo quirúrgico Predisposición al desarrollo de kinking en el largo plazo (por elongación de la ACI en la cirugía)	Imposibilidad de colocar el shunt hasta que se ha quitado la placa El segmento distal intimal puede no ser visualizado Riesgo de no detección de flaps intimales Dificultad técnica para placas con extensión distal

ACI: arteria carótida interna.

Tabla 3 – Complicaciones de la endarterectomía carotídea

Estudio (n)	Stroke	Muerte	IAM	Stroke o muerte	Stroke, IAM o muerte	Hematoma	Infección local	Nervios craneales
Estudios aleatorizados en pacientes asintomáticos								
ACAS ⁷⁴ (814)	1,2	0,1	0,4	1,5	1,7			
ACST ⁷⁵ (1.405)	2,5	1,1	1,0	2,8	3,6			
Total (2.219)	2,0	0,8	0,8	2,3	2,9			
Estudios aleatorizados en pacientes sintomáticos								
NASCET ⁷⁶ (1.415)	5,4	1,1	1,0	6,5	7,3	7,1	2,0	8,6
ECST ⁷⁷ (1.729)	6,7	1,0	0,5	7,1	7,3	3,1	0,2	6,4
Total (3.144)	6,1	1,0	0,7	6,8	7,3	4,9	1,0	7,4
Estudio observacional en pacientes asintomáticos								
NYCAS (6.655) ⁷⁸ (1.377) ⁷⁹	2,5 ²⁴			3,0 ⁷⁸		4,7 ⁷⁹	0,7 ⁷⁹	5,3 ⁷⁹
Estudio observacional en pacientes sintomáticos								
NYCAS (2.653) ⁷⁸ (611) ⁷⁹	5,3 ⁷⁸			6,4 ⁷⁸		6,3 ⁷⁹	0,9 ⁷⁹	7,7 ⁷⁹

Todos los valores se expresan en porcentajes. IAM: infarto agudo de miocardio.

misma razón tampoco sería necesaria la monitorización del flujo sanguíneo cerebral ni electroencefalográfico. Cabe destacar que no todos los pacientes toleran el procedimiento, requiriendo la conversión a anestesia general.

A pesar de las ventajas teóricas de la anestesia local, el estudio aleatorizado GALA, que comparó anestesia local frente a general en la EC, no pudo demostrar diferencias con respecto al riesgo de stroke, infarto agudo de miocardio o muerte a los 30 días⁷¹. Una revisión sistemática de 4.335 cirugías que incluyó a los 3.526 casos del estudio GALA no mostró diferencias en cuanto al riesgo de stroke o muerte con respecto al tipo de anestesia utilizada⁷². En función de estos resultados la modalidad anestésica debería quedar a elección del equipo interviniente.

Complicaciones posprocedimiento

Todo procedimiento quirúrgico tiene la potencialidad de complicarse. La EC puede presentar complicaciones locales, neurológicas y sistémicas. Las tasas de complicaciones reportadas por la gran cantidad de estudios publicados son extremadamente heterogéneas⁷³. Esto se debe principalmente a cuestiones metodológicas. Una aproximación relativamente fiable es analizar los reportes bajo dos criterios: a) aquellos realizados en pacientes con enfermedad carotídea sintomática frente a asintomática y b) aquellos realizados en el contexto de estudios aleatorizados frente a observacionales (tabla 3)⁷⁴⁻⁷⁹.

Síndrome de hiperperfusión y hemorragia post-revascularización

El síndrome de hiperperfusión (SHP) puede ocurrir después de la endarterectomía o de la angioplastia, con una frecuencia que varía entre el 0 y el 3% en la mayoría de las comunicaciones⁸⁰⁻⁸³. Puede presentarse clínicamente con cefalea difusa o con localización facial, ocular, periorbitaria o frontotemporal; vómitos, confusión, convulsiones o déficit motor. Hemodinámicamente se define como un aumento mayor del 100% en el

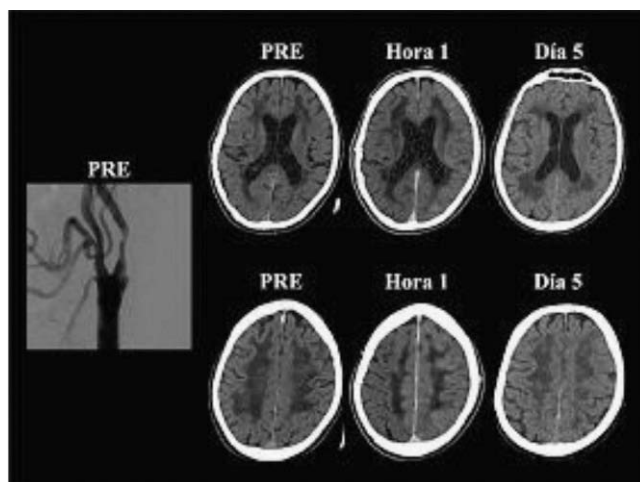


Figura 5 – Angiografía por sustracción digital y tomografía computarizada sin contraste de un paciente con síndrome de hiperperfusión post angioplastia carotídea izquierda. La figura muestra la angiografía digital de un hombre de 65 años y las tomografías computarizadas de cerebro realizadas antes (PRE), a la hora y 5 días después de una angioplastia con stent en la arteria carotídea interna izquierda. Obsérvese la estenosis carotídea izquierda y el edema hemisférico izquierdo en las tomografías hechas una hora y 5 días después de la angioplastia.

flujo sanguíneo cerebral del hemisferio revascularizado con respecto a los valores preoperatorios⁸⁴. La disfunción endotelial mediada por radicales libres y la consiguiente alteración de la autorregulación cerebral serían fenómenos centrales en la cascada fisiopatológica. La imagen característica en las neuroimágenes es el edema cerebral difuso unilateral, aunque también puede observarse en el hemisferio contralateral (fig. 5). Infrecuentemente, el SHP puede complicarse con hemorragia intracraneal (HIC). Los factores de riesgo más importantes para la HIC son la hipertensión postoperatoria, la

disminución de la reserva cerebrovascular, la hiperperfusión (\uparrow FSC $>$ 100%) prolongada después de la intervención, la oclusión de ACI contralateral, la escasa circulación colateral y la estenosis severa de la ACI intervenida, entre otros⁸⁵. De esta manera, la medida de mayor impacto para la prevención del sangrado es el control estricto de la presión arterial postoperatoria. En un relevamiento sobre un total de 122.856 EC y 13.047 angioplastias realizadas en los Estados Unidos en el año 2005, la frecuencia de HIC fue de 0,016 y 0,15% respectivamente⁸⁶; es decir, que esta complicación fue 10 veces más frecuente en las angioplastias que en las EC. En este estudio la angioplastia fue un predictor independiente de HIC (OR: 5,9; IC 95%: 3,1-11,1; $p <$ 0,001).

Estratificación del riesgo del procedimiento

El riesgo de complicaciones secundarias a la EC depende de gran cantidad de variables. Como puede verse en la tabla 3, las complicaciones son más frecuentes en los procedimientos realizados por estenosis sintomáticas que en aquellos practicados en estenosis asintomáticas. Estos datos coinciden con una revisión de 59 estudios que demostró un mayor riesgo en pacientes sintomáticos (OR: 1,62; IC 95%: 1,45-1,81; $p <$ 0,00001)⁸⁷. En la tabla 4 se resumen las principales variables que afectan el riesgo de complicaciones post EC^{88,89}.

En función de los predictores de riesgo independientes se han ensayado dos modelos para estratificar el riesgo asociado a la EC^{90,91}. El modelo de Halm parece ser el más adecuado para predecir las complicaciones neurológicas, médicas y quirúrgicas (tabla 5)^{79,91}. Este score se obtiene sumando un punto por cada uno de los siguientes factores: a) enfermedad coronaria activa (angina GIV o angina inestable); b) cirugía realizada por un stroke (no por AIT), y c) estenosis de ACI contralateral \geq 50%. También debe restarse un punto si se utiliza anestesia local. De esta manera, la máxima puntuación es 3 y la mínima es -1. Se utiliza para predecir los siguientes grupos de complicaciones hasta los 30 días postoperatorios: a) stroke o muerte; b) cardíacas (taquicardia ventricular, angina inestable, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva); c) médicas no cardiológicas (requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, neumonía postoperatoria, sepsis, insuficiencia renal, tromboembolismo de pulmón, trombosis venosa profunda o hemorragia digestiva); d) neurológicas menores (AIT, convulsiones o compromiso de pares craneales), y e) de la herida quirúrgica (hematoma o infección).

Como parte de su práctica asistencial, el neurólogo suele verse en la necesidad de definir a qué pacientes con enfermedad carotídea se les debe realizar una endarterectomía. Las tasas de complicaciones y la estratificación de riesgo sólo sirven para estimar qué posibilidades tiene un determinado paciente de sufrir una complicación postprocedimiento. No deben ser utilizadas para definir si un paciente debe operarse o no. La decisión a favor o en contra de la cirugía en el caso particular de cada paciente debe basarse en dos criterios fundamentales: a) la estratificación individual del riesgo de recurrencia si se le brindara el mejor tratamiento médico y b) la aplicabilidad de los resultados de los estudios aleatorizados al paciente en cuestión en función de diversos criterios como el grado de estenosis, la edad, el sexo, etc. (ver más adelante)⁹².

Tabla 4 – Variables que afectan el riesgo de complicaciones a los 30 días post-endarterectomía carotídea

Variable	HR	IC 95%	p
Stroke postprocedimiento ipsilateral en estenosis \geq 70%, sintomática ⁸²			
Sexo femenino	0,79	0,64-0,97	0,03
Edad entre 65 y 74 años	1,23	1,00-1,51	0,001
Edad \geq 75 años	1,70	1,28-2,56	0,001
Diabetes	1,31	1,05-1,65	0,02
Placa ulcerada o irregular	1,35	1,11-1,64	0,003
AIT cerebral frente a AIT retiniano	1,88	1,38-2,55	$<$ 0,0001
Stroke frente a AIT retiniano	2,33	1,74-3,13	$<$ 0,0001
Oclusión de ACI contralateral	1,30	0,98-1,88	0,16
Stroke o AIT previos	1,20	0,99-1,46	0,07
Stroke o muerte postprocedimiento en estenosis de 50 a 69%, sintomática ⁸²			
Sexo femenino	1,50	1,14-1,97	0,004
Edad entre 65 y 74 frente a $<$ 65 años	0,99	0,76-1,32	0,78
Edad \geq 75 años frente a $<$ 65 años	0,83	0,49-1,41	0,78
Diabetes	1,45	1,05-2,02	0,03
Placa ulcerada o irregular	1,37	1,03-1,83	0,03
AIT cerebral frente a AIT retiniano	2,62	1,68-4,09	$<$ 0,0001
Stroke frente a AIT retiniano	1,91	1,22-3,01	$<$ 0,0001
Oclusión de ACI contralateral	2,21	1,33-3,67	0,002
Stroke o AIT previos	1,59	1,21-2,09	0,001
Muerte postprocedimiento en pacientes sintomáticos y asintomáticos ⁸¹			
Edad \geq 75 años	1,36	1,07-1,68	0,02
Edad \geq 80 años	1,80	1,26-2,45	$<$ 0,001
Stroke o muerte postprocedimiento en pacientes sintomáticos y asintomáticos ⁸¹			
Sexo femenino	1,31	1,17-1,47	$<$ 0,001

AIT: accidente isquémico transitorio; HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza.

Tabla 5 – Score de Halm para la predicción de complicaciones post-endarterectomía carotídea

Score de Halm	Stroke o muerte	Cardíacas	Médicas no cardíacas	Neurológicas menores	Herida quirúrgica
-1	0,7	2,1	1,4	4,3	3,3
0	1,7	3,0	2,4	6,4	5,3
1	5,9	6,1	4,9	8,7	8,3
\geq 2	13,0	8,8	7,8	12,8	9,8

Todos los valores se expresan en porcentajes

Indicaciones para la endarterectomía carotídea en pacientes sintomáticos

En 1991 se publica el NASCET, estudio que demostró categóricamente la utilidad del procedimiento quirúrgico para la reducción del riesgo de recurrencia de stroke en pacientes sintomáticos⁴⁴. Siete años más tarde se reportan los resultados finales del ECST, contraparte europea con conclusiones muy similares⁴⁵.

Ese mismo año se publica un análisis sobre los resultados a largo plazo del NASCET⁹³. El *Veterans Affairs Trial 309* (VA309) debe ser interrumpido cuando se conocen los resultados del NASCET y un análisis interino del ECST en 1991^{44,94,95}. Todos estos estudios exigían a los cirujanos participantes el antecedente de una tasa de complicaciones menor del 6%.

Los tres grandes estudios aleatorizados demostraron la utilidad de la EC en pacientes sintomáticos con estenosis mayores del 70%. Para entender el alcance de estas conclusiones y su aplicabilidad en la práctica asistencial es indispensable aclarar el concepto de “enfermedad carotídea sintomática”, dado que no cualquier síntoma debe ser considerado como propio de la ACI. Tanto el NASCET como el ECST definieron enfermedad carotídea sintomática como el antecedente de stroke isquémico o AIT en territorio carotídeo ocurrido en los 4 (NASCET) o 6 meses (ECST) previos a la aleatorización. Aunque no es exactamente lo mismo, la definición a utilizar en la práctica asistencial debería ser “cualquier stroke isquémico o AIT con manifestaciones clínicas atribuibles a territorio carotídeo, ocurrido en los 6 meses previos a la primera consulta”. El parámetro temporal, como veremos más adelante, no es un detalle menor. Si bien no existe evidencia al respecto, consideramos que la enfermedad carotídea en pacientes con lesiones isquémicas silentes en las neuroimágenes no debería ser considerada como “sintomática”, excepto que se pueda demostrar, por secuencia de difusión en la RMN o por comparación con estudios previos, que esas lesiones tienen un tiempo de evolución menor de 6 meses.

Estratificación del riesgo individual bajo tratamiento médico

Existen diversas herramientas para predecir el riesgo en pacientes bajo tratamiento médico. La más sofisticada es la *Carotid Stenosis Prediction Tool*, disponible en la Web: www.stroke.ox.ac.uk. Esta herramienta fue desarrollada por Rothwell et al, de la Universidad de Oxford, en función del análisis de los datos del ECST y posteriormente validada con los del NASCET⁹⁶. Este sistema clasifica a los pacientes en quintiles. Aquellos comprendidos en los 3 quintiles inferiores no se beneficiarían con la EC a los 5 años (RAR_{5a} 0-2%), los ubicados en el cuarto escalón tendrían un beneficio moderado (RAR_{5a} 10,8%, IC 95%: 1,0-20,6) y los del último obtendrían el máximo rédito (RAR_{5a} 32,0%; IC 95%: 21,9-42,1). Una alternativa a este modelo son las tablas de estratificación de riesgo por colores disponibles en la misma Web.

Aplicabilidad o validez externa de los estudios aleatorizados

Una vez determinado el riesgo individual del paciente, el neurólogo debería preguntarse si dicho individuo podría beneficiarse con la EC. Para ello es necesario saber si el paciente en cuestión cumple con los criterios surgidos del análisis de los estudios aleatorizados. Concretamente, debemos determinar si la edad, el sexo, el grado de estenosis y otras variables particulares del enfermo se ajustan a las características de los

Tabla 6 – NNT_{5a} y RAR_{5a} de la endarterectomía carotídea para prevenir un stroke o muerte postoperatoria en pacientes sintomáticos estratificada por grado de estenosis y otras variables

Variables	NNT _{5a}	RAR _{5a}
Todos los pacientes	24	4,1 (2,3-6,0)
Estenosis > 70%	7	13,5 (9,8-20,7)
Hombres	6	6,0 (3,8-8,2)
Mujeres	10	9,9 (1,8-18,0)
Edad < 65 años	10	9,8 (3,8-15,7)
Edad 65-74 años	7	13,5 (6,5-20,5)
Edad ≥ 75 años	3	37,2 (22,9-51,5)
Con antecedente de diabetes	6	16,7 (6,0-27,4)
Sin antecedente de diabetes	8	12,9 (8,1-17,7)
Placa ulcerada	6	17,1 (11,6-22,6)
Con oclusión de ACI contralateral	4	23,6 (3,2-44,0)
Sin oclusión de ACI contralateral	8	12,7 (8,3-17,1)
Tiempo síntomas a cirugía < 14 días	4	23,0 (13,6-32,4)
Tiempo síntomas a cirugía 14-30 días	6	15,9 (6,6-25,2)
Tiempo síntomas a cirugía 30-90 días	13	7,9 (1,3-14,4)
Tiempo síntomas a cirugía > 90 días	14	7,4 (-3,3-18,1)
Síntoma ocular (amaurosis fugax o infarto)	18	5,5 (-1,2-12,1)
Síntoma calificante = AIT	7	15,4 (7,7-23,1)
Síntoma calificante = stroke	18	17,7 (9,9-25,5)
Estenosis 50-69%	13	7,8 (3,1-12,5)
Hombres	13	8,0 (3,4-12,5)
Mujeres	NA	-2,7 (-8,8-3,5)
Edad < 65 años	77	1,3 (-4,0-6,7)
Edad 65-74 años	19	5,4 (-0,4-11,2)
Edad ≥ 75 años	9	10,7 (-0,2-21,6)
Con antecedente de diabetes	16	6,2 (-4,1-16,5)
Sin antecedente de diabetes	23	4,3 (0,4-8,2)
Placa ulcerada	18	5,7 (0,7-10,6)
Con oclusión de ACI contralateral	NA	-16,0 (-34,8-2,8)
Sin oclusión de ACI contralateral	18	5,7 (1,9-9,5)
Tiempo síntomas a cirugía < 14 días	7	14,8 (6,2-23,4)
Tiempo síntomas a cirugía 14-30 días	30	3,3 (-6,3-13,0)
Tiempo síntomas a cirugía 30-90 días	25	4,0 (-1,7-9,7)
Tiempo síntomas a cirugía > 90 días	NA	-2,9 (-10,2-4,3)
Síntoma ocular (amaurosis fugax o infarto)	67	1,5 (-5,5-8,4)
Síntoma calificante = AIT	26	3,8 (-2,6-10,1)
Síntoma calificante = stroke	13	7,5 (1,6-13,5)
Estenosis < 50%	39	2,6 (-1,7-6,9)

Los valores de RAR_{5a} se expresan en porcentajes con intervalos de confianza para el 95%. ACI: arteria carótida interna; AIT: accidente isquémico transitorio; NA: no aplicable.

diversos subgrupos que se beneficiaron con la EC en el NASCET y el ECST.

Como se ha explicado previamente, el dato más relevante a la hora de decidir la conducta quirúrgica en pacientes con enfermedad carotídea sigue siendo el grado de estenosis⁵⁴. Sin embargo, no es el único criterio que debe utilizarse. Diversas variables interaccionan significativamente con el grado de estenosis, modificando el impacto de la cirugía sobre la reducción del riesgo de recurrencia del stroke isquémico³⁵. En la tabla 6 se muestra el número necesario de pacientes a tratar con EC para prevenir un stroke o muerte postoperatoria a 5 años (NNT_{5a}) y la reducción absoluta de riesgo para el

mismo *outcome* a 5 años (RAR_{5a}), estratificados por grado de estenosis y la interacción de otras variables⁸⁹.

Los datos de la tabla 6 deben ser analizados con prudencia. Salvo para los casos con lesiones suboclusivas, la EC reduce el riesgo de stroke o muerte en todos los pacientes con estenosis > 70%. La lesión suboclusiva es la que cumple con los siguientes criterios angiográficos: a) colapso postestenótico de la ACI; b) llenado más rápido de la ACE que la ACI, y c) llenado preferencial de la circulación intracraneal a través de colaterales⁷. Por lo general se asocia a estenosis $\geq 99\%$. En este subgrupo específico no pudo demostrarse el beneficio de la EC en el análisis combinado de NASCET, ECST y VA309 ($RAR_{5a} -0,1$; IC 95%: $-10,3-10,2$)³⁵. A pesar de esta aparente ausencia de beneficio, algunos pacientes con lesiones suboclusivas podrían verse favorecidos con la intervención. Entre ellos estarían aquellos con AIT a repetición a pesar del tratamiento médico. De hecho, en el ECST la EC mostró una significativa RAR_{5a} de AIT en pacientes con lesiones suboclusivas ($RAR_{5a} 15\%$; $NNT_{5a} 7$; $p = 0,007$)⁹⁷.

Tal como puede apreciarse en la tabla 6, los pacientes con estenosis menores del 50% no se benefician con la EC.

El grupo que requiere un análisis más detallado es aquel con estenosis entre el 50 y el 69%. En estos pacientes la presencia de otras variables puede inclinar la decisión a favor o en contra de la cirugía. En este subgrupo la intervención no fue efectiva en mujeres, en diabéticos, ni en pacientes con oclusión de la ACI contralateral; tampoco fue beneficiosa para aquellos cuyo síntoma calificante fue un evento retiniano o un AIT⁸⁹.

Todo lo expresado es el sustrato para las siguientes recomendaciones de la American Heart Association/American Stroke Association: a) se recomienda la EC para pacientes con stroke isquémico o AIT en los últimos 6 meses (a pesar de que el NASCET sólo incluyó pacientes con un máximo de 4 meses de evolución) y estenosis carotídea entre el 70 y 99% ipsilateral, siempre y cuando la morbilidad perioperatoria del cirujano sea menor del 6% (nivel de evidencia A, clase I); b) se recomienda la endarterectomía para pacientes con stroke isquémico o AIT en los últimos 6 meses y estenosis carotídea entre 50 y 69%, dependiendo de factores específicos de cada paciente como la edad, el sexo, las comorbilidades y la gravedad de los síntomas iniciales (nivel de evidencia A, clase I), y c) cuando la estenosis es menor del 50% no está recomendada la EC (nivel de evidencia A, clase III)⁹⁸.

Edad y endarterectomía carotídea

La relación entre la edad de los pacientes con enfermedad carotídea sintomática y el rédito potencial de la endarterectomía merece ser abordada específicamente, porque puede prestarse a confusiones. Por un lado, la mortalidad postoperatoria es mayor a partir de los 75 (OR: 1,36; IC 95%: 1,07-1,68; $p = 0,02$) y de los 80 años de edad (OR: 1,80; IC 95%: 1,26-2,45; $p < 0,001$)⁸⁸. Una tendencia similar, aunque no significativa, se ha observado con respecto al riesgo de stroke y muerte postoperatoria en ambos grupos de edad. A pesar de ello, como puede apreciarse en la tabla 6, el beneficio de la endarterectomía aumenta con la edad. Los datos precedentes pueden parecer contradictorios. Sin embargo, el mayor beneficio de la

intervención quirúrgica en pacientes de 75 años o más se explica porque su riesgo de recurrencia bajo tratamiento médico sobrepasa ampliamente al riesgo de stroke o muerte perioperatorios. Basándonos en lo expresado, no hay motivos para contraindicar la EC en pacientes ≥ 75 años que tengan una expectativa de vida ≥ 5 años. A pesar de esto, algunas guías (ver en la sección correspondiente a angioplastia) recomiendan la AC en pacientes mayores de 80 años. Un interesante metaanálisis reporta los siguientes riesgos en pacientes mayores de 80 años sometidos a AC y EC respectivamente: infarto agudo de miocardio 0,93 frente a 2,20% ($p = 0,083$), mortalidad 1,98 frente a 1,11% ($p = 0,253$), stroke 7,04 frente a 1,91% ($p < 0,01$). Según los autores la única diferencia significativa fue evidenciada en la frecuencia de stroke en pacientes sometidos a AC⁹⁹. Sin embargo, si hacemos un reanálisis de los datos del mismo trabajo, la OR de la EC para los distintos *outcomes* muestra un menor riesgo de stroke (OR: 0,26; IC 95%: 0,19-0,35) y muerte (OR: 0,57; IC 95%: 0,33-0,98), pero un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (OR: 2,49; IC 95%: 1,09-5,70) con la EC. En resumen, la EC parece asociarse a un menor riesgo de stroke y muerte, pero a una mayor frecuencia de infarto agudo de miocardio en ancianos.

Importancia del tiempo entre síntomas y cirugía

El tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y la cirugía es clave para la estratificación del beneficio. Éste será mayor cuanto antes se realice el procedimiento. La relación inversa entre el tiempo transcurrido hasta la cirugía y el beneficio de la intervención fue objetivada en los estudios aleatorizados de la década de 1990, y puede explicarse por varios mecanismos. Por un lado, el riesgo de recurrencia es máximo en los primeros días después del primer evento, y va disminuyendo con el transcurso del tiempo, probablemente gracias al efecto del tratamiento médico sobre la estabilización de la placa ateromatosa^{14,100}. Por otro lado, es lógico suponer que el tiempo también favorezca la formación de circulación colateral. Finalmente, después de unas semanas, al balancear el potencial efecto de la EC con el riesgo de la recurrencia, el resultado es neutro y ya no tiene sentido la intervención quirúrgica.

Como se desprende de la tabla 6, el periodo de mayor rédito para la EC es en los primeros 14 días. En pacientes con estenosis sintomática >70% el efecto favorable de la intervención se pierde si se difiere más allá de los 90 días, mientras que en aquellos con estenosis sintomática entre un 50 y 69% se pierde transcurridos los primeros 14 días, por lo que no tendría sentido indicar el procedimiento fuera de las respectivas ventanas de tiempo.

El significado de "los primeros 14 días" debe ser analizado con cuidado. En primer lugar, este periodo corresponde al tiempo transcurrido entre la aleatorización y la cirugía en estudios como el NASCET y ECST. Esta ventana de tiempo no debe ser considerada como sinónimo del tiempo transcurrido entre el síntoma inicial y la cirugía. En el NASCET y ECST los pacientes fueron aleatorizados por síntomas ocurridos hasta 4 y 6 meses, respectivamente, antes. Esto significa que al tiempo aleatorización-cirugía que reportan estos estudios

habría que sumarle el tiempo síntomas-aleatorización (hasta 6 meses). De esta manera, podríamos asumir que la ventana real en la cual la EC fue beneficiosa en los estudios aleatorizados fue mucho mayor que 14 días. En segundo lugar, que la EC sea más efectiva en los primeros 14 días no necesariamente significa que todos los pacientes deban ser operados en ese tiempo. Los casos paradigmáticos que escapan a la regla de la cirugía inmediata son el del AIT *crescendo* y el del stroke en evolución. El AIT *crescendo* puede ser definido de varias maneras. Las más apropiadas son: a) dos o más episodios en las últimas 24 horas¹⁰¹; b) tres o más episodios en los últimos 3 días⁷⁸; c) tres o más episodios en los últimos 7 días¹⁰², y d) al menos un episodio diario¹⁰³. Stroke en evolución es el que presenta progresión de los síntomas neurológicos. Intuitivamente sería lógico suponer que los pacientes con AIT *crescendo* o con strokes en evolución causados por una estenosis carotídea grave pueden beneficiarse con una endarterectomía de urgencia (realizada en la primera semana)^{104,105}. Sin embargo, una revisión sistemática evidenció que la EC de urgencia en pacientes con AIT *crescendo* o stroke isquémico en evolución se asoció a un mayor riesgo de stroke y muerte postoperatorios que la cirugía diferida (OR: 4,6; IC 95%: 3,4-6,3; p = 0,001)¹⁰⁶. El riesgo absoluto de stroke o muerte postoperatorio atribuible a la EC de urgencia fue de 20,2 (IC 95%: 12,0-28,4) para el stroke en evolución y 11,4 (IC 95%: 6,1-16,7) para el AIT *crescendo*. Como contraparte, la cirugía de emergencia en pacientes con stroke menor o AIT cursando cuadros neurológicos estables no se asoció a un mayor riesgo perioperatorio (OR: 1,2; IC 95%: 0,9-1,7; p = 0,17).

Indicaciones para la endarterectomía carotídea en pacientes asintomáticos

El riesgo anual de stroke ipsilateral en pacientes con estenosis carotídea > 50% es del 0,34%¹⁰⁷, mientras que a los 15 años es del 16,6% (IC 95%: 1-32)¹⁰⁸. El riesgo de infarto agudo de miocardio y muerte vascular no relacionada con el stroke parece ser mayor: (24%, IC 95%: 14-34)¹⁰⁸. La edad y la diabetes aumentan el riesgo¹⁰⁸.

El análisis de los resultados de los grandes estudios aleatorizados de EC en pacientes asintomáticos es mucho menos complejo que el de los realizados en pacientes sintomáticos. Los de mayor relevancia son el ACAS¹⁰⁹ y el ACST⁷⁵ (tabla 7). El VACS (*Veterans Affairs Cooperative Study*) fue realizado sólo en hombres¹¹⁰. El CASANOVA (*Carotid Artery Stenosis with Asymptomatic Narrowing: Operation Vs Aspirin*) tuvo un diseño criticado por el bajo número de pacientes y por haber excluido a aquellos con estenosis mayores del 90%¹¹¹. Finalmente, el MACE (*Mayo Clinic Asymptomatic Carotid Endarterectomy*), que comparaba aspirina frente a EC, debió suspenderse por razones de seguridad al detectar un exceso de muertes por infarto agudo de miocardio en la rama aleatorizada a EC¹¹².

El ACAS reclutó pacientes asintomáticos con estenosis carotídea entre 60 y 99%¹⁰⁹, y el ACST pacientes sin historia de stroke o AIT en los 6 meses previos, con estenosis \geq 60%⁷⁵. Ambos estudios mostraron el beneficio de la EC para la reducción del riesgo de stroke.

Si bien tanto el ACAS como ACST sirven de sustrato para el análisis sobre la utilidad de la EC en pacientes asintomáticos,

Tabla 7 – NNT_{5a} y RAR_{5a} de la endarterectomía carotídea para prevenir diversos puntos finales en pacientes asintomáticos

Puntos finales	ACAS			ACST		
	NNT _{5a}	RAR _{5a}	P	NNT _{5a}	RAR _{5a}	P
Stroke	17	5,9	0,004	19	5,4	0,0001
Stroke discapacitante o muerte	37	2,7	0,26	40	2,5	0,004

no son exactamente iguales y poseen características diferenciales. El dato más conflictivo del ACAS es que los cirujanos que participaron debían tener una tasa de morbimortalidad perioperatoria menor del 3%. Ésta es una diferencia de importancia con respecto a otros estudios como el ECST, NASCET y ACST, en los que los cirujanos debían tener una tasa de complicaciones menor del 6%. Incluso, a algunos cirujanos originalmente seleccionados se les impidió seguir participando por los resultados desfavorables de sus primeros pacientes operados¹¹³. Esta particularidad del ACAS resultó en una llamativa baja tasa de complicaciones quirúrgicas. En la tabla 3 pueden compararse las tasas de stroke y mortalidad postoperatoria de este estudio con las del ACST (1,5 frente a 2,8%; p = 0,07) y las de un estudio observacional realizado con 6.655 pacientes asintomáticos en el estado de New York (1,5 frente a 3,0%; p = 0,02)⁷⁸. Como puede observarse, la mortalidad postoperatoria del ACAS fue 8 veces menor que en los otros dos estudios. Un metaanálisis de EC realizadas fuera del contexto de estudios aleatorizados también mostró una frecuencia de complicaciones 8 veces mayor que el ACAS¹¹⁴. La baja tasa de complicaciones observada en este último podría limitar la reproducibilidad de sus conclusiones en la práctica asistencial. Más aún si se tiene en cuenta el desconocimiento acerca de las propias estadísticas quirúrgicas en gran cantidad de centros.

En cuanto al ACST, el dato más cuestionable es que los pacientes fueron aleatorizados y operados con un DVC no auditado centralmente¹¹⁵. Este hecho pudo haber causado un elevado subregistro de lesiones suboclusivas, así como errores en la estimación del grado de estenosis¹¹⁶.

Una conclusión común a ambos estudios, que debe ser tomada con prudencia, es que grados crecientes de estenosis no se relacionaron con un mayor rédito de la endarterectomía, a diferencia de los estudios de carótidas sintomáticas. Basándonos en esta observación, el único dato relacionado con el grado de estenosis que debería utilizarse para indicar la cirugía es si ésta es mayor o menor del 60%.

Al igual que para la enfermedad carotídea sintomática, otras variables pueden inclinar la decisión a favor o en contra de la intervención quirúrgica. El sexo parece ser el determinante con mayor nivel de interacción sobre el resultado de la EC en pacientes asintomáticos. Un metaanálisis del ACAS y ACST evidenció una reducción del riesgo de stroke y muerte perioperatoria a 2,3 años en hombres (OR: 0,49; IC 95%: 0,36-0,66), pero no así en mujeres (OR: 0,96; IC 95%: 0,63-1,45)¹¹⁷.

Por lo tanto, no sería recomendable la EC en mujeres asintomáticas.

La progresión de la placa ateromatosa carotídea puede ocurrir en aproximadamente el 9% de los pacientes en el transcurso de 6 a 9 meses¹¹⁸. Se define como el paso de una categoría inferior a una superior en la escala que estratifica el grado de estenosis en 6 niveles: 0 a 29%, 30 a 49%, 50 a 69%, 70 a 89%, 90 a 99% y 100%. No sólo se asocia a un mayor riesgo de stroke ipsilateral (HR: 2,0; IC 95%: 1,0-4,1; $p = 0,04$)¹¹⁸⁻¹²⁰, sino también a un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (HR: 2,4; IC 95%: 1,1-5,4; $p = 0,04$) y muerte cardiovascular (HR: 1,8; IC 95%: 1,0-3,0; $p = 0,04$)¹¹⁸. Si bien la asociación planteada es clara, no existe evidencia aún para recomendar la endarterectomía únicamente en función de la progresión de la placa carotídea, aunque puede ser un elemento más a considerar en el momento de decidir.

Con respecto a la edad, la diferencia en el riesgo de stroke en territorio carotídeo entre operados y no operados en el ACST fue de 7,8% (IC 95%: 4,3-11,3; $p < 0,0001$) en menores de 65 años y de 7,5% (IC 95%: 4,7-10,3; $p < 0,0001$) en pacientes de 65 a 74 años⁷⁵. Por el bajo número de pacientes no fue posible determinar si la endarterectomía es beneficiosa para los mayores de 75 años. La forma en que fueron presentados estos datos debe ser considerada con cuidado, dado que no se reporta el RAR_{5a} para el outcome combinado de stroke de cualquier causa y muerte perioperatoria.

Otro marcador de riesgo en pacientes asintomáticos es la presencia de microémbolos detectados por DTC. En un estudio reciente, la tasa anual de eventos en pacientes asintomáticos con estenosis carotídea entre 60 y 99% con DTC positivo fue del 4,6%, mientras que en aquellos con DTC negativo fue del 2,4% ($p = 0,032$)¹²¹. El valor de la detección de microémbolos en la práctica asistencial no ha sido determinado aún.

Como conclusión, en el caso de pacientes asintomáticos la EC debe reservarse para un selecto grupo. Hasta ahora, este grupo está definido por hombres menores de 75 años, con una estenosis > 60%, siempre y cuando la morbimortalidad del equipo quirúrgico sea menor del 3%. Es muy probable que en muy poco tiempo surja evidencia suficiente a favor del tratamiento médico (no quirúrgico) sobre el quirúrgico. De esta manera, la EC dejará de ser una opción para la gran mayoría de pacientes asintomáticos, y la conducta más importante será optimizar el tratamiento médico y jerarquizar la disminución del riesgo coronario, principal causa de mortalidad en estos pacientes.

Caso clínico. Pacientes que no pueden encuadrarse en las guías

Presentamos, a modo de ejemplo, un paciente de 67 años con un stroke isquémico frontotemporal derecho y 2 AIT recurrentes en el mismo territorio, separados por tres meses y ocurridos dos años antes de la consulta. Fue evaluado con Holter, monitorización de eventos de 7 días y ecocardiograma transesofágico sin evidencia de fuentes de cardioembolia. Un electroencefalograma prolongado con activación compleja y una polisomnografía descartaron actividad comicial. Dos DVC demostraron una extensa placa en ACI derecha con remodelación positiva y un gran hematoma intraplaca (fig. 6). La

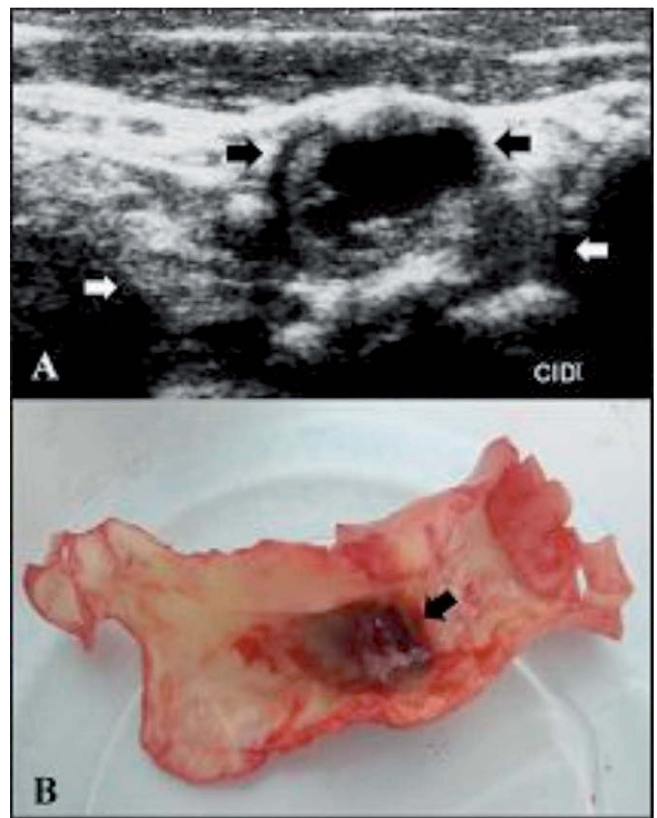


Figura 6 - A: doppler color de vasos del cuello de placa ateromatosa en la arteria carótida interna derecha que evidencia hematoma intraplaca (flechas negras) y remodelación externa (flechas blancas). B: placa resecada mediante endarterectomía carotídea en la que se observa el hematoma recubierto por una muy adelgazada capa fibrosa, que ha sido retraída para una mejor visualización.

estenosis, medida tanto por DVC como por A-RMN, no era mayor del 50%. De acuerdo con las guías de práctica clínica, este paciente no tendría indicación quirúrgica. Sin embargo, dados los signos de vulnerabilidad de la placa y considerando que presentaba recurrencias, a pesar de estar bajo tratamiento médico (aspirina, atorvastatina y enalapril), se decidió realizar una EC.

Angioplastia carotídea

A pesar de que la EC ha sido el procedimiento más comúnmente realizado para minimizar el riesgo de stroke en los pacientes con estenosis carotídea sintomática y asintomática, la evolución de las técnicas percutáneas ha llevado al desarrollo de la AC y la AC con stent (ACS).

El primer caso de AC fue descrito por Mathias et al en 1977^{122,123}.

Dentro de las ventajas potenciales de la AC y la ACS se señala su naturaleza menos invasiva (ya que pueden ser realizadas bajo anestesia local y sedación) con la posibilidad de ingresos hospitalarios más breves y una menor probabilidad

de presentar complicaciones asociadas a enfermedad coronaria concomitante. A diferencia de la EC, que se encuentra limitada a la carótida cervical, los procedimientos endovasculares pueden ser realizados en lesiones mucho más cefálicas, e incluso en la carótida intracraneana. Un grupo especial de pacientes que podrían beneficiarse de la AC y de la ACS son aquellos con "cuellos difíciles u hostiles" que presentan mayor riesgo de complicaciones con la EC. Se incluyen en este grupo los enfermos previamente sometidos a radioterapia, aquellos con cirugía cervical previa o los pacientes traqueostomizados^{124,125}.

A pesar de sus ventajas, los procedimientos percutáneos presentan sus propios riesgos. Se ha planteado que la movilización y eventual desplazamiento de la placa aterosclerótica resultaría en una incidencia mayor de eventos neurológicos asociados¹²⁶.

En el caso de AC y de la ACS, algunas otras consideraciones deben ser enfatizadas:

1. Los beneficios de la EC en los pacientes sintomáticos se han demostrado y la tasa de complicaciones es baja cuando es realizada por cirujanos experimentados. Por lo tanto, los resultados, las complicaciones y la estancia hospitalaria de las técnicas percutáneas deben ser comparadas con aquellas de la EC.
2. La morbilidad y la mortalidad de la manipulación de los dispositivos intravasculares deben ser claramente definidas.
3. La oclusión aguda de la carótida intraprocedimiento, a diferencia de las oclusiones agudas en otros territorios, puede que no sea posible su corrección quirúrgica de emergencia.
4. La reestenosis posterior a un procedimiento percutáneo puede ser muy difícil o aun imposible de ser reparada quirúrgicamente.

Angioplastia

Si bien la angioplastia percutánea se ha usado extensamente en patología vascular periférica y coronaria, se ha aplicado mucho más cautelosamente en patología carotídea debido al riesgo de disección y de stroke embólico. Más aún, y dado que la etiología principal del stroke de origen carotídeo es predominantemente embólica, el aumento del diámetro carotídeo con una AC tiene un sentido biológico menos atractivo que la remoción del foco embolígeno. Si bien los estudios iniciales referían una tasa de stroke mayor y menor de 1,4 y de 2,7%, respectivamente¹²⁷, otras series demostraron complicaciones embólicas hasta en el 12% de los casos¹²⁸. En algunas series se describió la reestenosis hasta en el 15% de los casos y la disección hasta en el 5%, complicaciones que se redujeron significativamente con la incorporación del stent¹²⁹.

La AC, al realizarse en un paciente despierto, permite una monitorización neurológica en tiempo real durante el procedimiento. Sin embargo, a diferencia de la EC, en la que la intolerancia al clampaje puede ser tratada con la colocación de un *shunt*, poco puede hacerse cuando se instala una isquemia de origen embólico durante una AC o una ACS, por lo que todos los esfuerzos se han dirigido a minimizar el riesgo de la embolización intraprocedimiento. Por otro lado, el tiempo de isquemia en la AC es menor a un minuto, a diferencia de lo

que ocurre en la EC, en la que el clampaje de la arteria es mucho mayor. Desde el advenimiento de los modernos stents, la AC es excepcionalmente realizada sin ellos.

Stents

Los primeros stents expandibles con balón fueron reemplazados muy favorablemente por los stents autoexpandibles. Los primeros, de cromo-cobalto, han sido reemplazados por los actuales de nitinol, una aleación de níquel con titanio que tiene memoria térmica y una mayor adaptabilidad a la pared del vaso. Cualquiera de ellos puede ser, de acuerdo a la apertura de la malla, de celda abierta (más navegables y más adaptables a las tortuosidades vasculares), de celda cerrada (con mayor tensión radial, mejor contención de la placa y probablemente menor potencial embolígeno) y los stents híbridos (de celdas cerradas en el centro y celdas abiertas en los extremos).

Sistemas de protección

Con el fin de minimizar el riesgo de embolización distal se utilizan filtros, balones de oclusión proximal y balones de oclusión distal.

Los filtros de protección distal son alambres guías que atraviesan la lesión y tienen en su extremo un receptáculo en forma de bolsa con perforaciones de 80 a 140 micrones, destinados a capturar las partículas desprendidas. Son de fácil maniobrabilidad y los más ampliamente utilizados¹³⁰. Su principal desventaja es la necesidad de atravesar la lesión sin el sistema funcionando, por lo que no son de utilidad en las lesiones críticas, con trombos visibles o en pacientes con síntomas a repetición.

Los balones de oclusión proximal bloquean el flujo a través del vaso con la oclusión por balón de la ACE y de la ACC por debajo de la obstrucción¹³¹.

En el sistema creado por Parodi, el catéter guía tiene una entrada auxiliar desde donde se establece un flujo invertido desde la carótida interna hacia la vena femoral a través del mismo. En ambos casos se atraviesa la lesión y se coloca el stent mientras no hay flujo a través de la carótida, aspirando todo el material residual posible antes de la finalización del procedimiento¹³². Estos sistemas son útiles en las lesiones críticas, con trombos visibles o con síntomas a repetición. Sus desventajas son su mayor diámetro y el mayor entrenamiento necesario para su uso.

Los balones de oclusión distal también requieren que la guía atraviese la lesión (con el consiguiente riesgo). Posteriormente debe inflarse un balón distal a la estenosis para forzar el desvío del flujo hacia la ACE, mientras se instrumenta la placa. Si bien son de uso más simple, su utilización está cada vez más restringida¹³³.

Estudios comparativos

Una revisión sistemática que identificó 10 estudios aleatorizados controlados con 3.178 pacientes sintomáticos y asintomáticos que compararon EC frente a ACS, publicados hasta marzo de 2007, señaló las siguientes observaciones¹³⁴: a) el

Tabla 8 – Condiciones de alto riesgo para la realización de una endarterectomía carotídea (EC)

ICCS-SPREAD	SAPPHIRE
Parálisis del nervio laríngeo contralateral	Parálisis del nervio laríngeo contralateral
Antecedente de radiación cervical	Antecedente de irradiación cervical
EC previa con estenosis recurrente	EC previa con estenosis recurrente
	Antecedente de cirugía radical en cuello
Lesión de ACI alta	
Lesión de ACC infraclavicular	
Lesiones graves en tándem	
Edad superior a 80 años	Edad superior a 80 años
Grave enfermedad pulmonar	Grave enfermedad pulmonar
Graves comorbilidades vasculares o cardíacas	
Insuficiencia cardíaca congestiva (clase III-IV de la NYHA) y/o grave alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo	Insuficiencia cardíaca congestiva
Necesidad de cirugía cardíaca dentro de las próximas 6 semanas	Necesidad de cirugía cardíaca
Infarto agudo de miocardio reciente (más de 24 horas y menos de 4 semanas)	
Angina inestable (clase II-IV de la <i>Canadian Cardiovascular Society</i>)	Pruebas de apremio anormales
Oclusión carotídea contralateral	Oclusión carotídea contralateral

ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna.

outcome primario de nuevo stroke o muerte a los 30 días favoreció la EC usando el modelo de efectos fijos, pero el resultado no alcanzó significación estadística usando el modelo de efectos aleatorizados (que es menos proclive a subestimar los intervalos de confianza); b) en el seguimiento a largo plazo no hubo diferencias significativas entre la EC y el tratamiento endovascular en el riesgo de stroke o muerte; c) de todos modos los datos fueron considerados difíciles de interpretar debido a que los intervalos de confianza eran muy amplios, existía mucha heterogeneidad en los estudios y algunos de ellos fueron interrumpidos de forma preliminar, por lo que los revisores concluyeron que no existía evidencia suficiente para generar un cambio en la recomendación de la EC como tratamiento de elección para la enfermedad carotídea.

Dentro de estos estudios sobresalen algunas observaciones: el estudio CAVATAS incluyó 504 pacientes con estenosis carotídea o vertebral. A los 30 días la incidencia de muerte o stroke incapacitante (10% en cada grupo) o de cualquier stroke (6% en cada grupo) no fue significativamente diferente entre ambos procedimientos¹³⁵. A tres años tampoco se encontraron diferencias significativas. Aunque no hubo diferencias en el riesgo de stroke o muerte relacionados con el procedimiento entre la angioplastia y la endarterectomía, las conclusiones son limitadas ya que la población ha sido heterogénea y además en sólo un 25% de los pacientes se usaron stents. Estudios recientes de seguimiento han mostrado que la tasa de reestenosis en los pacientes con AC fue tres veces superior a la del grupo EC, aunque el riesgo de stroke ipsilateral fue bajo^{136,137}.

El SPACE fue un estudio europeo que incluyó 1.183 pacientes destinado a probar la no inferioridad de la ACS frente a la EC para el tratamiento de la estenosis carotídea grave sintomática. Se excluyeron pacientes de alto riesgo, con hipertensión no controlada o con reestenosis¹³⁸. A los 30 días el outcome compuesto de stroke ipsilateral o muerte fue igual en ambos grupos (6,8 frente a 6,3%), aunque no pudo demostrarse la no inferioridad de la ACS frente a la EC. En un análisis

post hoc la edad avanzada en el grupo de ACS (pero no en el de EC) se asoció a mayor riesgo de stroke ipsilateral o muerte¹³⁹. En el seguimiento a dos años no se observaron diferencias significativas en el endpoint compuesto de stroke periprocedimiento, isquémico ipsilateral o muerte¹⁴⁰. Una de las críticas al SPACE fue que el uso de dispositivos de protección embólica fue optativo y sólo se usaron en el 27% de los casos, aunque a 30 días (cuando se evalúa la influencia periprocedimiento) no se observaron resultados diferentes.

En el EVA-3S, de origen francés, también se evaluó la hipótesis de que la ACS no es inferior a la EC en pacientes con estenosis carotídea grave sintomática¹⁴¹. El estudio excluyó pacientes de alto riesgo con angina inestable, diabetes descompensada o hipertensión no controlada, así como pacientes con revascularización previa. La incidencia de cualquier stroke o muerte a los 30 días fue mayor con ACS que con EC (9,6 frente a 3,9% con un RR de 2,5). El estudio se suspendió en forma prematura debido a un exceso de mortalidad en la rama ACS. En el seguimiento a 4 años también se vio una mayor incidencia del outcome negativo combinado para ACS frente a EC (11,1 frente a 6,2%)¹⁴². La diferencia a 4 años estaba principalmente determinada por el alto número de strokes periprocedurales, mientras que en el seguimiento posterior no hubo diferencias significativas. Las principales críticas al estudio han sido la falta de experiencia de muchos de los operadores, el uso de diversos tipos de stents y dispositivos de protección y que el empleo de estos últimos fue opcional.

A diferencia de los estudios anteriores, el SAPPHIRE evaluó la no inferioridad de la ACS frente a EC en pacientes con estenosis carotídea sintomática (> 50%) y asintomática (> 80%) considerados de alto riesgo quirúrgico^{143,144}. Más del 70% eran asintomáticos. Todos usaron un stent con dispositivo de protección embólica. Al año la ACS no fue inferior a la EC y hubo una disminución del endpoint combinado de stroke, infarto agudo de miocardio y muerte en el grupo ACS frente a EC. Más allá del año no pudo demostrarse la no inferioridad de la ACS

frente a EC y no hubo diferencias significativas en el *endpoint* secundario (*endpoint* primario más stroke ipsilateral o muerte entre el primer y tercer año).

A pesar de las dificultades, probablemente deba ser considerada válida la conclusión de que la ACS no es inferior a la EC en pacientes de alto riesgo para el grupo en estudio (tabla 8)¹⁴⁵.

Recomendaciones

El ICCS-SPREAD *Joint Committee*, reunión de múltiples sociedades científicas italianas relacionadas con el tratamiento de la patología vascular, ha hecho recomendaciones referidas a la organización del equipo multidisciplinario necesario para la toma de decisión en los pacientes con estenosis carotídea, así como los requisitos académicos y de entrenamiento para la realización de los procedimientos de revascularización, insistiendo en que las guías deberán ser ajustadas a las evidencias que surjan de los estudios en curso¹⁴⁶.

En la tabla 8 se enumeran las condiciones de "alto riesgo" para EC según el ICCS-SPREAD *Joint Committee* y el SAPHIRE^{143,146}. En pacientes con estas características y con las adecuadas condiciones técnicas y de certificación de calidad del equipo interviniente, la ACS podría ser priorizada ante la EC.

Sin embargo, Rothwell y Roffi, en dos recientes comentarios independientes, llaman a la reflexión sobre la falta de evidencia para la realización de la ACS en pacientes que reúnan condiciones adecuadas para la realización de una EC. Por ello, la EC debería considerarse como la primera elección ante la necesidad de revascularización carotídea^{147,148}.

Tratamiento médico

El mejor tratamiento médico (MTM) de la enfermedad vascular es la base sobre la cual se sustenta la prevención. Incluye: a) diagnóstico de los factores de riesgo; b) abandono de hábitos nocivos (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, sedentarismo, drogas de uso recreacional, etc.); c) dieta (específica para cada perfil de riesgo) y descenso de peso; d) antiagregantes plaquetarios; e) antihipertensivos, y f) estatinas¹⁴⁹. Un aspecto importante del tratamiento médico (TM) es que, excepto contadas excepciones, también sirve para prevenir el riesgo vascular general. No sólo previene el stroke, sino también el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad vascular periférica, etc. Además, no disminuye el riesgo de un solo subtipo de stroke: a diferencia de la endarterectomía o la angioplastia, no sólo previene el stroke carotídeo, sino también el de pequeño vaso y el cardioembólico.

El TM en pacientes con enfermedad carotídea no difiere sustancialmente del que debe indicarse a pacientes con enfermedad cerebrovascular de otras causas. En esta sección abordaremos la relación específica entre algunas intervenciones farmacológicas específicas y la enfermedad carotídea. Para una lectura más profunda sobre estrategias generales de prevención primaria y secundaria del stroke isquémico recomendamos la consulta de las guías de la *American Heart Association/American Stroke Association*^{98,150}.

Intervenciones farmacológicas específicas y su relación con la enfermedad carotídea

Cuando analizamos los métodos diagnósticos para la enfermedad carotídea nos referimos a la utilidad del EIM, el área de la placa y su volumen como marcadores de riesgo de stroke. Los estudios más importantes de prevención de enfermedades vasculares como el ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), el CHS (*Cardiovascular Health Study*) y el Rotterdam Study han utilizado la reducción en el EIM como *proxy* de regresión de la placa carotídea¹⁵¹⁻¹⁵³. Por ello analizaremos la evidencia acerca del impacto de los antiagregantes plaquetarios, antihipertensivos y estatinas sobre la reducción del EIM y la estabilización de la placa.

Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios disminuyen el riesgo de stroke y son componentes indispensables de cualquier esquema de prevención primaria y secundaria^{98,150}. Tal vez por este motivo casi no existen estudios que hayan evaluado su efecto sobre la regresión de la placa carotídea. La evidencia actual más fuerte al respecto es para pacientes con diabetes, en quienes la administración de aspirina o ticlopidina redujo significativamente el EIM¹⁵⁴.

Antihipertensivos

La hipertensión arterial es un factor de riesgo para el stroke isquémico y para el aumento del EIM¹⁵⁵. Los antihipertensivos no sólo disminuyen el riesgo de stroke en pacientes de alto riesgo sin antecedentes cerebrovasculares, sino también en pacientes con historia de stroke^{156,157}. Además, estos fármacos reducen el EIM¹⁵⁵. Las guías de prevención secundaria del stroke recomiendan el uso de antihipertensivos en todo paciente que ha sufrido un stroke (nivel de evidencia A, clase I), sea o no sea hipertenso (nivel de evidencia B, clase IIa)⁹⁸. El efecto protector parece depender del descenso de presión arterial y no de una clase específica de antihipertensivos¹⁵⁶. Para el tratamiento de hipertensos sin antecedente de stroke o AIT recomendamos la lectura del JNC (*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 7*)¹⁵⁸.

Estatinas

La asociación entre hiperlipidemia y stroke es inconsistente^{159,160}. Sin embargo, las estatinas han demostrado reducir el riesgo de stroke en pacientes con historia de stroke¹⁶¹ (HR: 0,84; IC 95%: 0,71-0,99; p = 0,03) y sin ella (HR: 0,82; IC 95%: 0,77-0,87; p < 0,0001). Este efecto protector es mayor en pacientes con enfermedad carotídea (HR: 0,67; IC 95%: 0,47-0,94; p = 0,02)¹⁶². Por otra parte, varios estudios han demostrado la efectividad de las estatinas para enlentecer la progresión e incluso lograr la regresión de la placa carotídea¹⁶³.

Un aspecto que genera algunas dudas es el aumento del riesgo de hemorragias intracraneales en pacientes con historia de stroke tratados con estatinas en altas dosis (RR: 1,73; IC 95%: 1,19-2,50). Estos datos surgen de un metaanálisis realizado con todos los pacientes del SPARCL y algunos del HPS (*Heart Protection Study*) reclutados por un stroke previo^{164,165}. El riesgo de hemorragias intracraneales no pudo demostrarse en pacientes sin historia de stroke¹⁶¹. Hasta que se identifiquen los predictores de sangrado intracraneal parece lógico evitar

el uso de estatinas en altas dosis en pacientes con antecedente de stroke hemorrágico.

Desde la publicación del SPARCL han surgido algunas dudas en cuanto a la seguridad y factibilidad del uso de la dosis de 80 mg/día de atorvastatina. A favor de la utilización de esta dosis debemos decir que el perfil de seguridad en el estudio fue aceptable. En lo referente a los ensayos de prevención primaria con estatinas, el tratamiento intensivo (altas dosis) se asoció a una reducción del 13% en el riesgo de stroke en comparación con el tratamiento estándar (HR, 0,87, IC 95% 78-96)¹⁶¹. Con respecto a la prevención secundaria, las bajas dosis de estatinas (20 a 40 mg) en el HPS no mostraron beneficios en cuanto a la prevención del stroke¹⁶⁵. Un análisis *post-hoc* del SPARCL mostró una reducción del 28% en el riesgo de stroke en pacientes que alcanzaron el objetivo de concentraciones plasmáticas de 70 mg/dl de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) con respecto a aquellos que tenían niveles mayores de 100 mg/dl¹⁶⁶. Si bien esta evidencia surge de estudios *post-hoc*, nada indica que los pacientes con enfermedad carotídea y stroke no puedan recibir dosis de 80 mg/día de atorvastatina con un perfil razonable de seguridad.

La monitorización del EIM parece no ser necesaria para el seguimiento clínico de pacientes tratados con estatinas. Por un lado, estos fármacos ya han demostrado cabalmente su beneficio en cuanto a la prevención de eventos cerebrovasculares (*outcome* clínico), por lo que no sería demasiado útil utilizar en la práctica asistencial una medida de *outcome* intermedio como el EIM. Por otra parte, si bien el aumento del EIM se asocia a un mayor riesgo de stroke, tampoco sería correcto considerarlo como una medida de *outcome* final, dado que hasta la actualidad no ha sido posible determinar si su reducción mediante intervenciones farmacológicas tiene implicaciones directas sobre la reducción del riesgo de stroke. Dado que la reducción de riesgo de stroke está directamente relacionada con los niveles plasmáticos de LDL-c (21,1% por cada 39 mg/dl de reducción), la determinación del LDL-c o el ratio de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c)/LDL-c son los parámetros de mayor utilidad para la monitorización del tratamiento¹⁶¹.

En pacientes de alto riesgo, en quienes por diversos motivos debe diferirse la EC, sería de gran utilidad contar con fármacos que rápidamente pudieran estabilizar la placa carotídea vulnerable. La reducción del EIM comienza entre los 2 y 12 meses después del inicio del tratamiento con estatinas^{167,168}, sin embargo el efecto estabilizante sobre la placa puede notarse rápidamente, a los 30 días¹⁶⁹. Este efecto estaría mediado por una disminución de la carga inflamatoria de la placa, expresada por una reducción de mediadores inflamatorios y menor infiltración por linfocitos T activados y macrófagos^{170,171}. Esta estabilización de la placa vulnerable podría resultar en una disminución de las complicaciones cardiovasculares postoperatorias en pacientes tratados con estatinas antes de cirugías vasculares. Este efecto protector podría extenderse hasta un periodo de 6 meses después de la cirugía¹⁷².

Mejor tratamiento médico frente a endarterectomía carotídea en la enfermedad carotídea asintomática

En los últimos años ha surgido una intrigante inquietud: ¿Podrá el MTM reemplazar a la EC y la AC en pacientes con

enfermedad carotídea? Ya hemos puntualizado que ningún estudio aleatorizado avala la ACS como la mejor estrategia de prevención^{147,148}. Por lo tanto, este tratamiento sólo es una opción para casos muy seleccionados en los que el paciente no reúne las condiciones adecuadas para una EC. En función de esta observación, en lo que resta de esta sección sólo abordaremos la relación entre el TM y la EC en pacientes sintomáticos y asintomáticos.

De acuerdo con los resultados de estudios como NASCET y ECST es improbable que el MTM actual pueda ser mejor que la EC en pacientes sintomáticos. Por lo tanto, el rol del actual del MTM en pacientes con enfermedad carotídea sintomática es el de potenciador del beneficio de la EC.

La situación es distinta para la enfermedad carotídea asintomática. Si consideramos el beneficio marginal de la EC en pacientes asintomáticos es factible que el MTM, tal como ha evolucionado hasta la actualidad, sí sea mejor que la intervención quirúrgica¹⁷³.

Los estudios aleatorizados que evaluaron la utilidad de la EC en pacientes asintomáticos iniciaron sus reclutamientos en el año 1983¹¹² y finalizaron en julio de 2003⁷⁵. Estos estudios demostraron que la cirugía sumada al MTM, iniciado en el momento de la aleatorización y mantenido durante el seguimiento, eran mejores que el MTM solo. Sin embargo, en los últimos 25 años el TM ha evolucionado espectacularmente, desarrollándose nuevos fármacos y descubriéndose nuevas propiedades de otros más antiguos. Esto ha llevado a cuestionamientos recientes sobre la aplicabilidad actual de las conclusiones de estudios como el ACAS y ACST.

Una reciente revisión sistemática marca un punto de inflexión en la historia de la EC frente a MTM en pacientes asintomáticos con estenosis carotídea $\geq 50\%$ ¹⁷⁴. La importancia de este trabajo, con su excepcional análisis sobre la evolución y el impacto del MTM sobre las tasas de stroke en pacientes con enfermedad carotídea asintomática en los últimos 25 años, justifica el comentario detallado de sus resultados y conclusiones más destacadas.

El hallazgo más significativo es una progresiva reducción en la tasa de eventos cerebrovasculares en pacientes bajo MTM incluidos en estudios observacionales hospitalarios entre 1985 y 2007: stroke ipsilateral $-1,4\%$ ($p < 0,0012$) y stroke en cualquier territorio $-2,3\%$ ($p < 0,00012$). Según el análisis, al comparar el efecto del MTM en los sucesivos años con el de la EC realizada en los estudios aleatorizados, la intervención quirúrgica dejó de ser mejor que el MTM a mediados de la década de 1980 para prevenir el stroke ipsilateral, a mediados de la década de 1990 para el stroke de cualquier territorio y en 2001 para el stroke o AIT de cualquier territorio. Esto sucedió a pesar de un aumento en la prevalencia de hipertensión arterial ($\uparrow 5\%$) y de la edad promedio de los pacientes ($\uparrow 5,5$ años), aunque sí hubo una disminución significativa de fumadores ($\downarrow 15\%$), hombres ($\downarrow 8\%$), enfermedad coronaria ($\downarrow 37\%$) y enfermedad vascular periférica ($\downarrow 11\%$). La principal conclusión es que desde el año 2001 el MTM es al menos tan efectivo como la EC combinada con el MTM de 10 a 20 años atrás. Si a este dato le sumamos que el MTM es 3 a 8 veces menos costoso (otra conclusión del estudio) para prevenir un stroke, la balanza se inclina indudablemente a favor de la primera opción.

Pueden hacerse al menos dos observaciones a este excelente trabajo de Abbott. Basándonos en su estudio sabemos que, para pacientes asintomáticos con estenosis carotídea mayor del 50%, el MTM actual es al menos tan efectivo como la EC sumada al MTM de hace 10 a 20 años. Sin embargo, para determinar cuál es la mejor opción terapéutica en el año 2010 debería compararse el MTM actual (en el año 2010) contra la EC sumada al MTM actual (en el año 2010). Un estudio aleatorizado diseñado para tal fin requeriría un número muy elevado de pacientes, por la paridad en la efectividad de las dos intervenciones terapéuticas. Por ello, su coste sería difícil de justificar; más aún si tenemos en cuenta los problemas de aplicabilidad o validez externa que podrían existir. Una opción para dilucidar esta incógnita sería la creación de grandes registros multicéntricos. La segunda observación que podemos hacer al estudio de Abbott es que los datos sobre los que realizó su análisis provienen de países con un gran desarrollo socioeconómico (Holanda, Canadá, Estados Unidos y Australia). Conociendo los problemas que países menos desarrollados han evidenciado en términos de prevención secundaria, resulta arriesgado extrapolar las conclusiones del estudio a nuestro país¹⁷⁵. Al menos podríamos plantear que la introducción de políticas de salud orientadas a optimizar programas de prevención vascular podrían tener un enorme impacto. Sea cual fuere la conclusión con respecto a la inquietud planteada, todo paciente con enfermedad carotídea, sintomática o asintomática, deberá ser tratado con el MTM actual; en algunos pocos además se indicará la EC.

Antitrombóticos antes, durante y después de la endarterectomía carotídea

La agregabilidad y adhesividad plaquetarias aumentan durante la EC, especialmente en el momento del clampeo y desclampeo de la ACI¹⁷⁶. Este fenómeno podría potenciarse por una disminución del efecto antiagregante de la aspirina durante la cirugía¹⁷⁷. Como consecuencia, en el postoperatorio es posible detectar trombos en el lecho quirúrgico en el 2,7% de los casos¹⁷⁸. Independientemente de esta trombosis local, un 5% de los pacientes desarrolla un elevado grado de microembolización detectada por DTC en las primeras dos horas luego de la cirugía¹⁷⁸. De este grupo, un 30 a 60% de los casos sufrirá un stroke isquémico en las horas subsiguientes^{179,180}.

Antitrombóticos antes de la endarterectomía carotídea

El uso de la combinación de aspirina (330 mg/día) y dipiridamol (75 mg/día) redujo significativamente la acumulación de plaquetas en el sitio de la endarterectomía¹⁸¹. Estos datos coinciden con el efecto positivo demostrado por la aspirina, administrada en dosis de 75 mg/día antes de la cirugía, sobre la reducción del número de strokes graves en el primer mes comparada con placebo¹⁸². El ACE (*Aspirin and Carotid Endarterectomy Trial*) demostró que las menores dosis de aspirina (81 mg/día y 325 mg/día) administradas antes y después de la EC se asociaron a un menor riesgo de stroke, infarto agudo de miocardio y muerte a los tres meses (6,2 frente a 8,4%; $p = 0,03$) con respecto a las dosis mayores (650 mg/día y 1.300 mg/

día)¹⁸³. La combinación de aspirina (150 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) administrada en los 5 días previos a la EC también redujo el número de microembolias en las primeras tres horas postoperatorias (OR: 0,10; IC 95%: 0,01-0,79) comparada con a aspirina sola (150 mg/día) sin aumentar el número de sangrados¹⁸⁴. Con respecto al uso específico del clopidogrel, si bien pequeños estudios han demostrado una relativa seguridad cuando es administrado antes de la cirugía¹⁸⁵, el propio laboratorio que lo produce recomienda suspenderlo de 5 a 7 días antes de cualquier cirugía electiva¹⁸⁶.

Una situación relativamente frecuente en la práctica asistencial es la del paciente que presenta AIT *crescendo* o stroke progresivo por enfermedad carotídea. Si bien se ha investigado la utilidad de la heparina sódica intravenosa (con o sin bolo previo) y la heparina de bajo peso molecular, ninguna de las dos opciones ha demostrado ser de utilidad para disminuir el daño neurológico del stroke ni para prevenir la recurrencia temprana¹⁸⁷. En función de estos datos y debido al mayor riesgo de sangrados cerebrales y no cerebrales, las guías de la *American Heart Association/American Stroke Association* desaconsejan su utilización después del AIT o stroke isquémico agudo¹⁸⁷.

En conclusión, el uso de aspirina (75 a 100 mg/día) antes de la EC parece ser seguro y necesario para disminuir el riesgo de microembolización y stroke postprocedimiento (recomendación grado IA del *American College of Chest Physicians*)¹⁸⁸. Hasta que no exista una fuerte evidencia a favor del beneficio y seguridad del clopidogrel, su uso no resulta recomendable en el periodo preoperatorio. Tampoco existe evidencia para retrasar la cirugía en pacientes previamente tratados con este fármaco. Finalmente, mientras el paciente espera la EC tampoco debe ser tratado con anticoagulación.

Antitrombóticos durante la endarterectomía carotídea

Se han ensayado diversas opciones terapéuticas con el fin de disminuir el riesgo de embolización durante la EC, especialmente antes del clampaje y desclampaje.

Si bien algunos estudios han demostrado la disminución de la carga microembólica y del riesgo de stroke periprocedimiento mediante la administración de dextrano en pacientes sometidos a EC, su uso no ha sido ampliamente aceptado por el riesgo de insuficiencia cardíaca y otras complicaciones^{189,190}.

La recomendación del *American College of Chest Physicians* para el manejo antitrombótico intraoperatorio es la heparina sódica no fraccionada intravenosa¹⁸⁸. También es aconsejable un adecuado control de los tiempos de coagulación durante el procedimiento.

El punto controvertido con respecto a la anticoagulación intravenosa intraoperatoria es si debe ser revertida con protamina al finalizar el procedimiento, dado que ésta suele asociarse a alteraciones hemodinámicas y no necesariamente disminuye el riesgo de sangrado postprocedimiento^{188,191}. Por otra parte, la reversión de la anticoagulación con protamina puede asociarse a mayor riesgo de trombosis local¹⁹².

En conclusión, antes del clampaje de la ACI debe iniciarse la anticoagulación con heparina sódica no fraccionada intravenosa. No hay evidencia suficiente para recomendar o desaconsejar la reversión de la anticoagulación con protamina.

Antitrombóticos después de la endarterectomía carotídea

Un reciente metaanálisis evidenció que los antiagregantes plaquetarios reducen el riesgo de stroke (OR: 0,58; IC 95%: 0,34-0,98; $p = 0,04$) después de la EC, pero no parecen tener un efecto significativo sobre la mortalidad (OR: 0,77; IC 95%: 0,48-1,24) ni tampoco sobre el riesgo de sangrado postoperatorio (OR: 1,71; IC 95%: 0,73-4,03)¹⁹³. El antitrombótico de elección debe ser elegido de acuerdo con el perfil de riesgo de cada paciente. El *American College of Chest Physicians* recomienda el uso de aspirina (81 a 100 mg) de forma indefinida¹⁸⁸. Dado que hasta un 30% de los pacientes con enfermedad de gran vaso puede presentar una fuente de cardioembolia, recomendamos siempre la búsqueda de fuentes cardioembólicas mediante ecocardiograma transesofágico, dado que en esos casos, después de la EC, el tratamiento antitrombótico de elección sería la anticoagulación oral además de la antiagregación plaquetaria¹⁹⁴.

Antitrombóticos antes, durante y después de la angioplastia carotídea

El racional para el uso de antitrombóticos en pacientes sometidos a AC es la prevención de la formación de trombos en el periodo inmediato post-intervención, así como la reducción del riesgo de reestenosis temprana (primeros 30 días) o tardía.

El daño intimal por traumatismo mecánico que se produce durante la ACS ocasiona la exposición del colágeno y otras proteínas endoteliales, que estimulan la agregabilidad y la adhesividad plaquetaria. La subsecuente reparación endotelial conlleva un intenso infiltrado celular del trombo parietal, además de la proliferación y migración de células del músculo liso. La exacerbación de este proceso se denomina hiperplasia neointimal y es la principal causa de reestenosis en los primeros 30 días¹⁹⁵. La reestenosis que se produce de forma tardía, por lo general responde a fenómenos ateroscleróticos relacionados con el inadecuado control de los factores de riesgo vascular¹⁹⁶.

Antitrombóticos antes de la angioplastia carotídea

Las microembolias asintomáticas detectadas mediante DTC han cobrado una progresiva importancia como predictoras de stroke y AIT¹⁹⁷ y son más frecuentes en la enfermedad carotídea sintomática que en la asintomática¹⁹⁸. El CARESS (*Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis Trial*) es un estudio aleatorizado que comparó la combinación de clopidogrel (carga de 300 mg más mantenimiento con 75 mg/día durante 7 días) + aspirina (75 mg/día) frente a aspirina sola (75 mg/día) en 107 pacientes con estenosis carotídea $\geq 50\%$, recientemente (últimos tres meses) sintomática¹⁹⁹. El número de microembolias asintomáticas fue menor en el grupo de terapia dual (reducción del riesgo relativo de 39,8%, IC 95%: 13,8-58,0; $p = 0,005$). La frecuencia de strokes recurrentes fue de 0,0% en el grupo bajo terapia dual frente a 7,1% en el grupo tratado sólo con aspirina ($p = 0,44$). En ninguno de los dos grupos se evidenciaron sangrados mayores. No hemos comentado los resultados del CARESS en la sección de antitrombóticos para la EC porque ya hemos expresado que no es recomendable el uso de clopidogrel en los días pre-

vios a la cirugía. Sin embargo, la combinación de clopidogrel y aspirina sí podría ser una opción interesante en el pequeño y adecuadamente seleccionado grupo de pacientes con estenosis carotídea sintomática $\geq 70\%$ que aguarda una angioplastia.

La mayoría de los ensayos de AC utilizaron aspirina en dosis de 100 a 300 mg diarios con 75 mg diarios de clopidogrel durante los tres días previos al procedimiento.

Antitrombóticos durante la angioplastia carotídea

Como rutina, después de la angiografía diagnóstica confirmatoria de resultados previos y antes de la introducción de la guía que transcurrirá a través de la estenosis, se administran de 5.000 a 7.500 unidades de heparina sódica no fraccionada a través del catéter intraarterial²⁰⁰. Posteriormente, y durante todo el procedimiento, se realizan infusiones de solución fisiológica heparinizada²⁰⁰. Algunos centros utilizan abciximab durante el procedimiento.

Antitrombóticos después de la angioplastia carotídea

Basados en la experiencia de la angioplastia coronaria, todos los estudios aleatorizados de AC han utilizado la combinación de aspirina y clopidogrel en dosis y tiempos variables. Además, estudios aleatorizados y experiencias de registros de angioplastias han demostrado la utilidad de este abordaje terapéutico^{201,202}. En la tabla 9 se resumen los esquemas de terapia dual utilizados después de la AC en los principales estudios aleatorizados. En la actualidad el paciente sometido a una AC debe recibir la combinación de aspirina y clopidogrel al menos durante 30 días.

Enfermedad carotídea y enfermedad coronaria

Epidemiología

Dado que la aterosclerosis es una condición que predomina en ancianos, el envejecimiento gradual de la población ha llevado un aumento constante y proporcional de portadores de enfermedad coronaria y enfermedad carotídea o ambas²⁰⁵. La prevalencia de enfermedad carotídea en pacientes sometidos a cirugías de revascularización miocárdica (CRM) varía en las distintas series. En 5 estudios que reportaron los resultados del DVC en pacientes sometidos a CRM, la prevalencia de estenosis carotídea $\geq 80\%$ fue del 6,0% (IC 95%: 5,4-6,6)²⁰⁶⁻²¹¹. En una cohorte de 176 pacientes sometidos a EC en el Hospital Universitario de la Fundación Favaloro entre 2006 y 2008, el 54,5% (IC 95%: 47,2-61,7) tenía antecedente de enfermedad coronaria definida como angor crónico estable, angor inestable, antecedente de CRM, de angioplastia coronaria o de infarto agudo de miocardio. Estos datos coinciden con los de otros autores^{211,212}.

La enfermedad carotídea y la enfermedad coronaria son factores que predisponen a las complicaciones en pacientes sometidos a CRM²¹³ y EC²¹⁴, respectivamente. El 17% de los pacientes con enfermedad coronaria no tratada sufre un infarto en el periodo perioperatorio de la EC²¹⁴. El riesgo de stroke isquémico después de la CRM con y sin bomba es del 3,8 y 1,9%, respectivamente²¹⁵.

Tabla 9 – Esquemas de terapia dual utilizados en los principales estudios aleatorizados de angioplastia carotídea

Estudio	Dosis post-stenting	Duración
ARCHEr ²⁰³	Aspirina* 325 mg/día + clopidogrel** 75 mg/día o ticlopidina** 500 mg/día	*12 M. **14 D
BEACH ²⁰⁴	Aspirina* 325 mg/día + clopidogrel** 75 mg/día o ticlopidina** 500 mg/día	*12 M. **30 D
CAVATAS ¹³⁵	Aspirina* 150 mg/día + heparina sódica no fraccionada IV sólo por 24 h	* > 12 M
EVA-3S ¹⁴²	Aspirina 100 a 300 mg/día + clopidogrel 75 mg o ticlopidina 500 mg/día	30 D
SPACE ¹³⁹	Aspirina 100 mg/día + clopidogrel 75 mg/día	30 D
SAPPHIRE ¹⁴³	Aspirina 81 a 325 mg/día + clopidogrel 75 mg/día	14 a 28 D

D: días; M: meses.

Rastreo de enfermedad carotídea en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica

El rastreo de enfermedad carotídea en pacientes que serán sometidos a una CRM puede hacerse en forma selectiva o no selectiva. Los factores predictores de enfermedad carotídea identificados por varios autores son la edad²¹⁶⁻²¹⁸, soplo carotídeo²¹⁸⁻²²⁰, stroke o AIT previos²¹⁸⁻²²⁰, antecedente de EC²¹⁹, enfermedad vascular periférica^{218,219} y el antecedente de tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes^{217,218}. Las guías de manejo de pacientes sometidos a CRM del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* recomiendan el rastreo de enfermedad carotídea en pacientes con edad mayor de 65 años, enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda, enfermedad vascular periférica, tabaquismo, antecedente de stroke o AIT y soplo carotídeo (nivel de evidencia C)²²¹.

Rastreo de enfermedad coronaria en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea

El 25% de los pacientes sometidos a una EC es portador de una enfermedad coronaria asintomática según estudios que utilizaron SPECT o prueba de esfuerzo graduado^{222,223}. Sin embargo, cuando la evaluación se realiza mediante cinecoronariografía, esta proporción puede llegar al 84%²²⁴. En función de esta evidencia, las guías de la *American Heart Association/American Stroke Association* recomiendan la búsqueda de enfermedad coronaria en pacientes que han sufrido un stroke o AIT de causa carotídea, pero enfatizando que son necesarios estudios aleatorizados para confirmar la recomendación²²⁵. Hasta el momento no existen pautas claras para el rastreo de enfermedad coronaria antes de la EC en pacientes con enfermedad carotídea asintomática.

Finalmente, planteamos algunos interrogantes para los que no tenemos una respuesta definitiva: a) ¿es peligroso realizar una prueba de apremio a un paciente con enfermedad carotídea

grave?; b) ¿y si ésta es bilateral?; c) dado que la EC debe realizarse lo antes posible en pacientes sintomáticos, ¿es aconsejable retrasar los tiempos quirúrgicos para el estudio de la circulación coronaria?, y d) si el paciente tuviera una enfermedad coronaria concomitante, ¿cuál sería la conducta a adoptar?

Abordaje terapéutico en pacientes con enfermedad carotídea y coronaria concomitantes

Las tres complicaciones más graves de la CRM y la EC son el stroke, el infarto agudo de miocardio y la muerte. Por este motivo, y por la escasez de evidencia científica definitiva, durante años se ha discutido cuál es la mejor estrategia terapéutica para pacientes con enfermedad carotídea y coronaria concomitantes.

Antes de analizar la evidencia es necesario plantear los dos escenarios posibles: a) el paciente que debe ser sometido a una CRM, a quien se diagnostica una enfermedad carotídea $\geq 50\%$ mediante la evaluación preoperatoria, y b) el paciente que debe someterse a una EC por una enfermedad carotídea sintomática, a quien se le diagnostica una enfermedad coronaria.

En lo referente al primer escenario, una reciente revisión sistemática cuyo objetivo fue comparar la CRM+MTM frente a CRM+MTM+EC, no encontró ningún estudio que pudiera ser seleccionado para realizar la revisión²²⁶. A pesar de la falta de evidencia, resulta interesante comentar un estudio realizado en 3.942 pacientes sometidos a cirugías cardiovasculares²²⁷. El 6% (239 de ellos) tenía enfermedad carotídea $\geq 50\%$. La frecuencia de stroke fue mayor en este grupo que en los que no tenían enfermedad carotídea $\geq 50\%$ (7,5% frente a 1,5% respectivamente; $p < 0,001$). El dato más novedoso de este trabajo es que de los 18 strokes isquémicos que ocurrieron en pacientes con enfermedad carotídea $\geq 50\%$, sólo 4 (20%) se dieron en el territorio ipsilateral a la carótida enferma. El resto ocurrió en otros o múltiples territorios. Esto significa que los strokes ocurridos en pacientes sometidos a CRM son más frecuentes en pacientes con enfermedad carotídea, aunque el mecanismo no está relacionado directamente con ella. De hecho, el mecanismo más frecuente del stroke en estos pacientes es la embolia de material particulado proveniente de la aorta torácica en el momento del clampaje y desclampaje, así como de la bomba de circulación extracorpórea²²⁸. Este estudio contribuye a la incertidumbre sobre la necesidad de tratar la enfermedad carotídea en pacientes que deben someterse a una CRM.

Para el segundo escenario planteado en esta sección (el paciente que debe someterse a una EC por una enfermedad carotídea sintomática, a quien se le diagnostica una enfermedad coronaria) pueden esbozarse diversas estrategias: a) EC y luego CRM; b) CRM y luego EC; c) EC y CRM sincrónicas (con bomba); d) EC y CRM sincrónicas (sin bomba), y e) AC y luego CRM. Presentamos la evidencia disponible para cada uno de ellos en la tabla 10²²⁹⁻²³¹.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Patricia Riccio la lectura crítica y sus observaciones sobre esta revisión.

Tabla 10 – Outcome de las distintas estrategias quirúrgicas según los metaanálisis

	AC y luego CRM		EC y CRM sincrónicas*		EC y CRM sincrónicas**		EC y luego CRM		CRM y luego EC	
	Riesgo % (IC 95%)	n	Riesgo % (IC 95%)	n	Riesgo % (IC 95%)	n	Riesgo % (IC 95%)	n	Riesgo % (IC 95%)	n
Stroke ipsilateral	3,3 (1,6-5,1)	760								
Cualquier stroke	4,2 (2,4-6,1)	760								
Muerte	5,5 (3,4-7,6)	760	4,6 (4,1-5,1)	6.230	1,5 (0,3-2,8)	324	3,9 (1,1-6,7)	917	2,0 (0,0-6,1)	302
IAM	1,8 (0,5-3,0)	760	3,6				6,5		0,9	
Stroke ipsilateral o muerte			7,2 (6,5-7,9)	4.996	1,6 (0,4-2,8)	318	4,8 (2,8-6,8)	809	3,4 (0,0-9,8)	87
Stroke o muerte	9,1 (6,1-12,0)	760	8,2 (7,5-8,9)	6.230	2,2 (0,7-3,7)	318	6,1 (2,9-9,3)	917	7,3 (1,7-12,9)	302
Stroke, IAM o muerte	9,4 (7,0-11,8)	760	11,4 (10,4-12,5)	3.699	3,6 (1,6-5,5)	309	10,2 (7,4-13,1)	709	5,0 (0,0-10,6)	221

IAM: infarto agudo de miocardio.

B I B L I O G R A F Í A

- Barnett JM. Reflections on the carotid artery: 438 BC to 2009 AD. The Karolinska 2008 Award Lecture in Stroke Research. *Stroke*. 2009;40:3143-8.
- Fisher M. Occlusion of internal Carotid artery. *Arch Neurol Psychiatr*. 1951;65:346-77.
- Fields WS, Maslenikov V, Meyer JS, Hass WK, Remington RD, MacDonald M. Joint study of extracranial arterial occlusion, V: progress report on prognosis following surgery or non-surgical treatment for transient cerebral ischemic attacks and cervical carotid stenosis. *JAMA*. 1970;211:1993-2003.
- Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology*. 2005;65:371-5.
- Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1998;19:547-54.
- Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chilikuri V, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke*. 2001;32:1091-7.
- Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Carotid endarterectomy - an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;65:794-801.
- Coutts SB, Hill MD, Campos CR, Choi YB, Subramaniam S, Kosior JC, et al. Recurrent events in transient ischemic attack and minor stroke. What events are happening and to which patients? *Stroke*. 2008;39:2461-6.
- Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery*. 1996;38:425-33.
- Meissner I, Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *JAMA*. 1987;258:2704-7.
- Hatsukami TS, Ferguson MS, Beach KW, Gordon D, Detmer P, Burns D, et al. Carotid plaque morphology and clinical events. *Stroke*. 1997;28:2201-7.
- Badimon JJ, Ibáñez B, Cimmino G. Genesis and dynamics of atherosclerotic lesions: implications for early detection. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:38-47.
- Redgrave JN, Gallagher P, Lovett, Rothwell PM. Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaques. The Oxford plaque study. *Stroke*. 2008;39:1722-9.
- 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. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke*. 2000;31:615-21.
- Gao P, Chen Z, Bao Y, Jiao L, Ling F. Correlation between carotid intraplaque hemorrhage and clinical symptoms systematic review of observational studies. *Stroke*. 2007;38:2382-90.
- Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, et al. Hypochoic plaque at us of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study*. *Radiology*. 1998;208:649-54.
- Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromso study. *Circulation*. 2001;103:2171-5.
- Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke*. 2005;36:2764-72.
- Lovett JK, Gallagher PJ, Hands LJ, Walton J, Rothwell PM. Histological correlates of carotid plaque surface morphology on lumen contrast imaging. *Circulation*. 2004;110:2190-7.
- Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, Levy AP, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation*. 2006;113:2245-52.
- Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Kaul S, Berman D, Fayad Z, et al. SHAPE Task Force: from vulnerable plaque to vulnerable patient. III Executive summary of the screening for heart attack prevention and education (SHAPE). Task Force report. *Am J Cardiol*. 2006;98:2H-15H.
- Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D, et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation*. 2004;109:3158-63.
- Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2001;32:842-9.
- Sapienza P, di Marzo L, Borrelli V, Sterpetti AV, Mingoli A, Cresti S, et al. Metalloproteinases and their inhibitors are markers of plaque instability. *Surgery*. 2005;137:355-63.

25. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. *N Eng J Med*. 2000;342:1693-700.
26. Caplan LR. Multiple potential risks for stroke. *JAMA*. 2000;283:1479-80.
27. Momjian-Mayor I, Baron JC. The Pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease. Review of cerebral perfusion studies. *Stroke*. 2005;36:567-77.
28. Golledge J, Siew DA. Identifying the carotid high risk plaque: is it still a riddle wrapped up in an enigma? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:2-8.
29. Carr S, Farb A, Pearce WH, Virmani R, Yao JS. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 1996;23:755-65.
30. Stork JL, Kimura K, Levi CR, Chambers BR, Abbott AL, Donnan GL. Source of microembolic signals in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke*. 2002;33:2014-8.
31. Cho A-H, Kang D-W, Kwon SU, Kim JS. Is 15 mm size criterion for lacunar infarction still valid? Study on strictly subcortical middle cerebral artery territory infarction using diffusion-weighted MRI. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:14-9.
32. Muci-Mendoza R, Arruga R, Edward WO, Hoyt WF. Retinal fluorescein angiographic evidence for atheromatous microembolism. *Stroke*. 1980;11:154-8.
33. Findlay JM, Nykolyn L, Lubkey TB, Wong JH, Mouradian M, Senthilselvan A. Auditing carotid endarterectomy: a regional experience. *Can J Neurol Sci*. 2002;29:326-32.
34. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Carotid Artery Stenosis: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2007;147:854-9.
35. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Pooled analysis of individual patient data from randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107-16.
36. Alexandrov AV, Bladin CF, Maggisano R, Norris JW. Measuring carotid stenosis: time for a reappraisal. *Stroke*. 1993;24:1292-6.
37. Osarunwense D, Pararajasingam R, Wilson P, Abraham J, Walker SR. Carotid artery imaging in the United Kingdom: a postal questionnaire of current practice. *Vascular*. 2005;13:137-73.
38. Wardlaw JM. Carotid imaging for secondary stroke prevention in routine practice. *Int J Stroke*. 2008;3:20-32.
39. Long A, Lepoutre A, Corbillon E, Branchereau A. Critical review of non- or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24:43-52.
40. Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V, Simel DL, Matchar DB. Noninvasive carotid artery testing. *Ann Intern Med*. 1995;122:360-5.
41. Johnston DC, Goldstein LB. Clinical carotid endarterectomy decision making: noninvasive vascular imaging versus cerebral angiography. *Neurology*. 2001;56:1009-15.
42. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJK, Wartolowska K, Berry E, NHS Research and Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group. Non-invasive imaging compared with intraarterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;367:1503-12.
43. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*. 1990;21:209-22.
44. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325:445-53.
45. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379-87.
46. Wardlaw JM, Chappell F, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess*. 2006;10:1-200.
47. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. 2009;40:2276-93.
48. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke. A scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009;40:3646-78.
49. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2007;115:459-67.
50. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11:21-7.
51. Landry A, Spence JD, Fenster A. Measurement of carotid plaque volume by 3-dimensional ultrasound. *Stroke*. 2004;35:864-9.
52. Spence JD. Measurement of intima-media thickness vs. carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies. *Int J Stroke*. 2006;1:216-21.
53. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:346-9.
54. Rothwell PM, Warlow CP. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients. A risk-modelling study. *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*. 1999;353:2105-10.
55. Carrea R, Molins M, Murphy G. Tratamiento quirúrgico de la trombosis espontánea de la carótida interna en el cuello. Anastomosis carótido-carotídea; relato de un caso. *Acta Neurol Latinoamer*. 1955;1:71-8.
56. Carrea R, Molins M, Murphy G. Tratamiento quirúrgico de la trombosis espontánea de la carótida interna en el cuello. Anastomosis carótido-carotídea; relato de un caso y análisis de la literatura sobre casos operados. *Medicina*. 1955;15:20-9.
57. DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen-year follow up. *JAMA*. 1975;233:1083-5.
58. Eascott HHG, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet*. 1954;2:994-6.
59. Muuronen A. Outcome of surgical treatment of 110 patients with transient ischemic attack. *Stroke*. 1984;15:959-64.
60. Warlow C. Carotid endarterectomy: does it work? *Stroke*. 1984;15:1068-76.
61. Winslow CM, Solomon DH, Chassin MR, Kosecoff J, Merrick NJ, Brook RH. The appropriateness of carotid endarterectomy. *N Engl J Med*. 1988;318:721-7.

62. Tu JV, Hannan EL, Anderson GM, Iron K, Wu K, Vranizan K, et al. The fall and rise of carotid endarterectomy in the United States and Canada. *N Eng J Med.* 1998;339:1441-7.
63. Liapis CD, Bell PRF, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis 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-S19.
64. Darling RC, Paty PS, Shah DM, Chang BB, Leather RP. Eversion endarterectomy of the internal carotid artery. Technique and results in 449 procedures. *Surgery.* 1996;120:635-40.
65. Frericks H, Kievit J, van Baalen JM, van Bockel JH. Carotid recurrent stenosis and risk of ipsilateral stroke: a systematic review of the literature. *Stroke.* 1998;29:244-50.
66. Hunter GC, Palmaz JC, Hayashi HH, Raviola CA, Vogt PJ, Guernsey JM. The aetiology of symptoms in patients with recurrent carotid stenosis. *Arch Surg.* 1987;122:311-5.
67. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure during carotid endarterectomy. *Stroke.* 2010;41:e55-e56.
68. Ferguson GG. Intra-operative monitoring and internal shunts: are they necessary in carotid endarterectomy? *Stroke.* 1982;13:287-9.
69. Gumerlock MK, Neuwelt EA. Carotid endarterectomy: to shunt or not to shunt. *Stroke.* 1988;19:1485-90.
70. Sandmann W, Willeke F, Kolvenbach R. To shunt or not to shunt: the definitive answer with a randomized study. In: Veith FJ, editor. *Current critical problems in vascular surgery.* Vol. 5. Missouri: Quality Medical Publishing Inc.; 1993. p. 434-40.
71. Kasprzak PM, Altmeppen J, Angerer M, Mann S, Mackh J, Töpel I. General versus locoregional anesthesia in carotid surgery: a prospective randomised trial. *Vasa.* 2006;35:232-8.
72. Rerkasem K, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008;4:CD000126. DOI:10.1002/14651858.CD000126.pub3.
73. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 1996;27:260-5.
74. Young B, Moore WS, Robertson JT, Toole JF, Ernst CB, Cohen SN, et al. An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke.* 1996;27:2216-24.
75. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1491-502.
76. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Surgical results in 1,415 patients. *Stroke.* 1999;30:1751-8.
77. Bond R, Narayan SK, Rothwell PM, Warlow CP, on behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Clinical and radiographic risk factors for operative stroke and death in the European Carotid Surgery Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23:108-16.
78. Halm EA, Tuhirim S, Wang JJ, Rockman C, Riles TS, Chassin MR. Risk factors for perioperative death and stroke after carotid endarterectomy results of the New York Carotid Artery Surgery Study. *Stroke.* 2009;40:221-9.
79. Press MJ, Chassin MR, Wang J, Tuhirim S, Halm EA. Predicting medical and surgical complications of carotid endarterectomy. Comparing the risk indexes. *Arch Intern Med.* 2006;166:914-20.
80. Naylor AR, Evans J, Thompson MM, London NJ, Abbott RJ, Cherryman G, et al. Seizures after carotid endarterectomy: hyperperfusion, dysautoregulation or hypertensive encephalopathy? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26:39-44.
81. Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, Kallakuri S, Jacob T, Hingorani AP. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy: predictive factors and hemodynamic changes. *J Vasc Surg.* 2003;37:769-77.
82. Nicholas GG, Hashemi H, Gee W, Reed JF 3rd. The cerebral hyperperfusion syndrome: diagnostic value of ocular pneumoplethysmography. *J Vasc Surg.* 1993;17:690-5.
83. Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Piepgras DG, Kearns TP, Messick JM Jr, O'Fallon WM. Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc.* 1981;56:533-43.
84. Ogasawara K, Yukawa H, Kobayashi M, Mikami C, Konno H, Terasaki K, et al. Prediction and monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy by using single-photon emission computerized tomography scanning. *J Neurosurg.* 2003;99:504-10.
85. van Mook WNKA, Rennenberg RJMW, Schurink GW, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PA, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol.* 2005;4:877-88.
86. Timaran C, Veith FJ, Rosero EB, Modrall JG, Valentine RJ, Clagett GP. Intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy and carotid stenting in the United States in 2005. *J Vasc Surg.* 2009;49:623-9.
87. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. A systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication and the timing of surgery. *Stroke.* 2003;34:2290-301.
88. Bond R, Rerkasem K, Cuffe R, Rothwell PM. A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:69-77.
89. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ; for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Effect of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and to the timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
90. Tu JV, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy: observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. *Stroke.* 2003;34:2568-73.
91. Halm EA, Hannan EL, Rojas M, Tuhirim S, Riles TS, Rockman CB, et al. Clinical and operative predictors of outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2005;42:420-8.
92. Rothwell PM. External validity of results of randomized trials: disentangling a complex concept. *Int J Epidemiol* 2010;39(1):94-6.
93. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialists' Collaborative Group. The final results of the NASCET trial. *N Engl J Med.* 1998;339:1415-25.
94. Mayberg MR, Wilson E, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischaemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA.* 1991;266:3289-94.
95. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337:1235-43.
96. Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC, Gutnikov SA, Warlow CP. From subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy. *Lancet* 2005;365:256-65.

97. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP. For the ECST: re-analysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*. 2003;34:514-23.
98. Sacco R, Adams R, Albers G, Alberts MI, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A Statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke*. 2006;37:577-617.
99. Usman AA, Tang GL, Eskandari MK. Metaanalysis of procedural stroke and death among octogenarians: carotid stenting versus carotid endarterectomy. *J Am Coll Surg*. 2009;208:1124-31.
100. Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodríguez-Campello A, Jiménez-Conde J, Roquer J. High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2009;40:2727-31.
101. Dorigo W, Pulli R, Barbanti E, Azas L, Troisi N, Pratesi G, et al. Carotid endarterectomy in patients with acute neurological symptoms: a case-control study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6:369-73.
102. Karkos CD, McMahon G, McCarthy MJ, Dennis MJ, Sayers RD, London NJ, et al. The value of urgent carotid surgery for crescendo transient ischemic attacks. *J Vasc Surg*. 2007;45:1148-54.
103. Brandl R, Brauer RB, Maurer PC. Urgent carotid endarterectomy for stroke in evolution. *Vasa*. 2001;30:115-21.
104. Mentzer RM Jr, Finkelmeier BA, Crosby IK, Wellons HA Jr. Emergency carotid endarterectomy for fluctuating neurologic deficits. *Surgery*. 1981;89:60-6.
105. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2007;6:1063-72.
106. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke*. 2009;40:e564-e72.
107. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment. A prospective, population-based study. *Stroke*. 2010;41:e11-7.
108. Nadareishvili ZG, Rothwel PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol*. 2002;59:1162-6.
109. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273:1421-8.
110. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1993;328:221-7.
111. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. The CASANOVA Study Group. *Stroke*. 1991;22:1229-35.
112. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Effectiveness of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: design of a clinical trial. *Mayo Clin Proc*. 1992;64:897-904.
113. Moore WS, Young B, Baker WH, Robertson JT, Toole JF, Vescera CL, et al. Surgical results: a justification of the surgeon selection process for the ACAS trial. *J Vasc Surg*. 1996;23:323-38.
114. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic comparison of the risks of stroke and death due to carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic stenosis. *Stroke*. 1996;27:266-9.
115. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. *Eur J Vasc Surg*. 1994;8:703-10.
116. Rothwell PM, Warlow CP. Low risk of ischaemic stroke in patients with collapse of the internal carotid artery distal to severe carotid stenosis: cerebral protection due to low post-stenotic flow? *Stroke*. 2000;31:622-30.
117. Rothwell PM. ACST: which subgroups will benefit most from carotid endarterectomy? *Lancet*. 2004;364:1122-3.
118. Sabeti S, Schlager O, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Dick P, et al. Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients. *Stroke*. 2007;38:2887-94.
119. Bertges DJ, Muluk V, Whittle J, Kelley M, MacPherson DS, Muluk SC. Relevance of carotid stenosis progression as a predictor of ischemic neurological outcomes. *Arch Intern Med*. 2003;163:2285-9.
120. Sabeti S, Exner M, Sabeti S, Amighi J, Quehenberger P, Rumpold H, et al. Prognostic impact of fibrinogen in carotid atherosclerosis: unspecific indicator of inflammation or independent predictor of disease progression. *Stroke*. 2005;36:1400-4.
121. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, et al for the Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2009;49:902-9.
122. Mathias K. Ein neurartiges Katheter System zur perkutanen transluminalen Angioplastie von Karotisstenosen. *Fortschr Med*. 1977;95:1007-11.
123. Mathias K. Perkutane transluminale Katheter-behandlung supraaortaler Arterienobstruktionen. *Angio*. 1981;3:47-50.
124. Diethrich E. Which carotid lesions can presently be treated with angioplasty and stents and which should not be. Twenty-fourth Annual Symposium: Current Critical Problems, New Horizons and Techniques in Vascular and Endovascular Surgery. New York; 1997. p. XV 4.1.
125. Naylor A, London NJ, Bell PR. Carotid endarterectomy versus carotid angioplasty. *Lancet*. 1997;349:203-4.
126. Bettmann MA, Katzen BT, Whisnant J, Brant-Zawadzki M, Broderick JP, Furlan AJ, et al. Carotid stenting and angioplasty. A statement for healthcare professionals from the Councils on Cardiovascular Radiology, Stroke, Cardio-Thoracic and Vascular Surgery, Epidemiology and Prevention, and Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1998;97:121-3.
127. Kachel R. Results of balloon angioplasty in the carotid arteries. *J Endovasc Surg*. 1996;3:22-30.
128. Bagley L. Carotid angioplasty. *Interventional Radiology and Vascular Imaging, 5th Annual Course*. Philadelphia; 1997.
129. Theron JG, Payelle GG, Coskun O, Huet HF, Guimaraens L. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology*. 1996;201:627-36.
130. Grube E, Colombo A, Hauptman E, Londero H, Reifart N, Gerckens U, et al. Initial multicenter experience with a novel distal protection filter during carotid artery stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;58:139-46.
131. Coppi G, Moratto R, Silingardi R, Rubino P, Sarropago G, Salemm L, et al. PRIAMUS proximal flow blockage cerebral protection during carotid stenting. Results from a multicenter Italian registry. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2005;46:219-27.
132. Parodi JC, Lamura AR, Ferreira LM, Mendez MV, Cersósimo H, Schönholz C, et al. Inicial evaluation of carotid angioplasty

- and stenting with three different cerebral protection devices. *J Vasc Surg*. 2000;32:1127-36.
133. Whitlow PL, Lylik P, Londero H, Mendiz OA, Mathias K, Jaeger H, et al. Carotid stenting protected with an emboli containment system. *Stroke*. 2002;33:1308-14.
134. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke*. 2009;40:1373.
135. 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.
136. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:898-907.
137. Bonati LH, Ederle J, McCabe DJH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, et al. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:908-917.
138. The 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.
139. Stingele R, Berger J, Alfke K, Eckstein HH, 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.
140. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:893-902.
141. 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.
142. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:885-92.
143. 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;351:1493-501.
144. Yadav JS. Carotid stenting in high-risk patients: design and rationale of the SAPPHERE trial. *Cleve Clin J Med*. 2004;71 Suppl 1:S45-S6.
145. Cambria RP. Stenting for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2004;351:1565-67.
146. Cremonesi A, Setacci C, Bignamini A, Bolognese L, Briganti F, Di Sciascio G, et al. Carotid artery stenting: first consensus document of the ICCS-SPREAD Joint Committee. *Stroke*. 2006;37:2400-9.
147. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart J*. 2009;30:2693-704.
148. Rothwell PM. Poor outcomes after endovascular treatment of symptomatic carotid stenosis: time for a moratorium. *Lancet Neurol*. 2009;8:871-3.
149. Gates PC, Chambers B, Yan B, Chong W, Denton M. Symptomatic and asymptomatic carotid stenosis: Just when we thought we had all the answers. *Intern Med J*. 2006;36:445-51.
150. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association/Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2006;37:1583-33.
151. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:478-87.
152. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
153. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432-7.
154. Kodama M, Yamasaki Y, Sakamoto K, Yoshioka R, Matsuhisa M, Kajimoto Y, et al. Antiplatelet Drugs Attenuate Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Subjects with Type 2 Diabetes. *Thromb Res*. 2000;97:239-45.
155. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2006;37:1933-40.
156. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21:1055-76.
157. 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.
158. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
159. Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*. 1995;346:1647-53.
160. Amarenco P, Steg PG. The paradox of cholesterol and stroke. *Lancet*. 2007;370:1803-4.
161. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8:453-63.
162. Sillensen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke*. 2008;39:3297-302.

163. Amarenco P, Moskowitz MA. The dynamics of statins: from event prevention to neuroprotection. *Stroke*. 2006;37:294-6.
164. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
165. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757-67.
166. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2007;38:3198-204.
167. Bots LM, Palmer MK, Dogan S, Plantinga Y, Raichlen JS, Evans GW, et al, on behalf of the METEOR Study Group. Intensive lipid lowering may reduce progression of carotid atherosclerosis within 12 months of treatment: the METEOR study. *J Intern Med*. 2009;265:698-707.
168. Youssef F, Seifalian AM, Jagroop IA, Myint F, Baker D, Mikhailidis DP, et al. The early effect of lipid-lowering treatment on carotid and femoral intima media thickness (IMT). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23:358-64.
169. Nakamura T, Obata J, Kitta Y, Takano H, Kobayashi T, Fujioka D, et al. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51:365-71.
170. Annovazzi A, Bonanno E, Arca M, D'Alessandria C, Marcoccia A, Spagnoli LG, et al. (99m)Tc-interleukin-2 scintigraphy for the in vivo imaging of vulnerable atherosclerotic plaques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:117-26.
171. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A, Muñoz-García B, Vega M, Serrano J, et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke*. 2005;36:1796-800.
172. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004;39:967-75.
173. Abbott A, Bladin C, Levi C, Chambers B. What should we do with asymptomatic carotid stenosis? *Int J Stroke*. 2007;2:27-39.
174. 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-e83.
175. Sposato LA, Esnaola MM, Zamora R, Zurrú MC, Fustinoni O, Saposnik G, on behalf of ReNACer Investigators and the Argentinean Neurological Society. Quality of ischemic stroke care in emerging countries. The Argentinean National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke*. 2008;39:3036-41.
176. Robless PA, Tegos TJ, Okonko D, Mansfield AO, Nicolaidis AN, Mikhailidis DP, et al. Platelet activation during carotid endarterectomy and the antiplatelet effect of dextran 40. *Platelets*. 2002;13:231-9.
177. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Webster SE, Naylor AR, Goodall AH. Platelet inhibition by aspirin is diminished in patients during carotid surgery: a form of transient aspirin resistance? *Thromb Haemost*. 2004;92:89-96.
178. Lennard N, Smith JL, Gaunt ME, Abbott RJ, London NJ, Bell PR, et al. A policy of quality control assessment reduces the risk of intra-operative stroke during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;17:234-40.
179. Gaunt ME, Smith JL, Martin PJ, Bell PR, Naylor AR. A comparison of quality control methods applied to carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11:4-11.
180. Levi CR, O'Malley HM, Fell G, Roberts AK, Hoare MC, Royle JP, et al. Transcranial doppler detected cerebral embolisation following carotid endarterectomy: high microembolic signal loads predict post-operative cerebral ischaemia. *Brain*. 1997;120:621-9.
181. Findlay JM, Lougheed WM, Gentili F, Walker PM, Glynn MFX, Houle S. Effect of perioperative platelet inhibition on postcarotid endarterectomy mural thrombus formation. Results of a prospective randomized controlled trial using aspirin and dipyridamole in humans. *J Neurosurg*. 1985;63:693-8.
182. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 1993;24:1125-8.
183. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1999;353:2179-84.
184. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Thompson MM, London NJ, Bell PR, et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients. *Circulation*. 2004;109:1476-81.
185. Fleming MD, Stone WM, Scott P, Chapital AB, Fowl RJ, Money SR. Safety of carotid endarterectomy in patients concurrently on clopidogrel. *Ann Vasc Surg*. 2009;23:612-5.
186. <http://products.sanofi-aventis.us/plavix/plavix.html-precautions-on-clopidogrel-use>.
187. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke*. 2007;38:1655-711.
188. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. 8th ed. *Chest*. 2008;133:815S-43S.
189. Naylor AR, Hayes PD, Allroggen H, Lennard N, Gaunt ME, Thompson MM, et al. Reducing the risk of carotid surgery: a 7-year audit of the role of monitoring and quality control assessment. *J Vasc Surg*. 2000;32:750-9.
190. Lennard N, Smith JL, Hayes P, Evans DH, Abbott RJ, London NJ, et al. Transcranial Doppler directed dextran therapy in the prevention of carotid thrombosis: three hour monitoring is as effective as six hours. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;17:301-5.
191. Dorman BH, Elliott BM, Spinale FG, Bailey MK, Walton JS, Robison JG, et al. Protamine reversal during peripheral vascular surgery: a prospective randomized trial. *J Vasc Surg*. 1995;22:248-56.
192. Fearn SJ, Parry AD, Picton AJ, Mortimer AJ, McCollum CN. Should heparin be reversed after carotid endarterectomy? A randomised prospective trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997;13:394-7.
193. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Stroke*. 2004;35:1227-8.

194. Harloff A, Handke M, Reinhard M, Geibel A, Hetzel A. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:859-64.
195. Chatuverdi S, Yadav JS. The role of antiplatelet therapy in carotid stenting for ischemic stroke prevention. *Stroke*. 2006;37:1572-7.
196. Chaturvedi S. Carotid artery stenting for high-risk patients. *Neurol Res*. 2002;24 Suppl 1:S63-S5.
197. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke*. 1999;30:1440-3.
198. Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freund HJ. Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology*. 1994;44:615-8.
199. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection. The Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) Trial. *Circulation*. 2005;111:2233-40.
200. Stockx L. Techniques in carotid artery stenting. *Eur J Radiol*. 2006;60:11-3.
201. Bhatt DL, Kapadia SR, Bajzer CT, Chew DP, Ziada KM, Mukherjee D, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after carotid artery stenting. *J Invasive Cardiol*. 2001;13:767-71.
202. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29:522-7.
203. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, Davis T, Wholey M, Atkinson R, et al for the ARCHEr Trial Collaborators. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARCHEr results. *J Vasc Surg*. 2006;44:258-69.
204. Diehm N, Katzen BT, Iyer SS, White CJ, Hopkins LN, Kelley L, on behalf of the BEACH investigators. Staged bilateral carotid stenting, an effective strategy in high-risk patients—insights from a prospective multicenter trial. *J Vasc Surg*. 2008;47:1227-34.
205. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:e21-e181.
206. Schwartz LB, Bridgman AH, Kieffer RW, Wilcox RA, McCann RL, Tawil MP, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and stroke in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Vasc Surg*. 1995;21:146-53.
207. Salasidis GC, Latter DA, Steinmetz OK, Blair JF, Graham AM. Carotid artery duplex scanning in preoperative assessment for coronary artery revascularization: the association between peripheral vascular disease, carotid stenosis, and stroke. *J Vasc Surg*. 1995;21:154-62.
208. Hines GL, Scott WC, Schubach SL, Kofsky E, Wehbe U, Cabasino E. Prophylactic carotid endarterectomy in patients with high-grade carotid stenosis undergoing coronary bypass: does it decrease the incidence of perioperative stroke? *Ann Vasc Surg*. 1998;12:23-7.
209. Safa TK, Friedman S, Mehta M, Rahmani O, Scher L, Pogo G, et al. Management of coexisting coronary artery and asymptomatic carotid artery disease: report of a series of patients treated with coronary bypass alone. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;17:249-52.
210. Bilfinger TV, Reda H, Giron F, Seifert FC, Ricotta JJ. Coronary and carotid operations under prospective standardized conditions: incidence and outcome. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1792-8.
211. Turi ZG. Carotid stenting followed by coronary bypass: is drive by coronary revascularization next? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:149-50.
212. Al-Mubarak N, Roubin GS, Liu MW, Dean LS, Gomez CR, Iyer SS, et al. Early results of percutaneous intervention for severe coexisting carotid and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1999;84:600-2.
213. Randall MS, McKeivitt FM, Cleveland TJ, Gaines PA, Venables GS. Is there any benefit from staged carotid and coronary revascularization using carotid stents? A single-center experience highlights the need for a randomized controlled trial. *Stroke*. 2006;37:435-9.
214. Trachiotis GD, Pfister AJ. Management strategy for simultaneous carotid endarterectomy and coronary revascularization. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:1013-8.
215. Bucarius J, Gummert JF, Borge MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:472-8.
216. Faggioli GL, Curl GR, Ricotta JJ. The role of carotid screening before coronary artery bypass. *J Vasc Surg*. 1990;12:724-9.
217. Ascher E, Hingorani A, Yorkovich W, Ramsey PJ, Salles-Cunha S. Routine preoperative carotid duplex scanning in patients undergoing open heart surgery: is it worthwhile? *Ann Vasc Surg*. 2001;15:669-78.
218. Aboyans V, Lacroix P, Guilloux J, Rollé F, Le Guyader A, Cautrès M, et al. A predictive model for screening cerebrovascular disease in patient undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005;4:90-5.
219. Walker WA, Harvey WR, Gaschen JR, Appling NA, Pate JW, Weiman DS. Is carotid screening for coronary surgery needed? *Am Surg*. 1996;62:308-10.
220. Hill AB, Obrand D, Steinmetz OK. The utility of selective screening for carotid stenosis in cardiac surgery patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1999;40:829-36.
221. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 Guideline update for coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2004;110:e340-e437.
222. Urbinati S, Di Pasquale G, Andreoli A, Lusa AM, Ruffini M, Lanzino G, et al. Frequency and prognostic significance of silent coronary artery disease in patients with cerebral ischemia undergoing carotid endarterectomy. *Am J Cardiol*. 1992;69:1166-70.
223. Sconocchini C, Racco F, Pratillo G, Alesi C, Zappelli L. Patients with carotid stenosis and clinical history negative for coronary disease: usefulness of the ergometric test for the identification of ischemic myocardial disease. *Minerva Med*. 1997;88:173-81.
224. Hertzner NR, Young JR, Beven EG, Graor RA, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF 3rd, et al. Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 1985;145:849-52.
225. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke. A scientific statement for Healthcare Professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation*. 2003;108:1278-90.

-
226. Mortaz Hejri S, Mostafazadeh Davani B, Sahraian MA. Carotid endarterectomy for carotid stenosis in patients selected for coronary artery bypass graft surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;4:CD006074. DOI: 10.1002/14651858.CD006074.pub2.
227. Li Y, Walicki D, Mathiesen C, Jenny D, Li Q, Isayev Y, et al. Strokes after cardiac surgery and relationship to carotid stenosis. *Arch Neurol.* 2009;66:1091-6.
228. Abu-Oma Y, Balacumaraswami L, Pigott DW, Matthews PM, Taggart DP. Solid and gaseous cerebral microembolization during offpump, on-pump, and open cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1759-65.
229. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM. A systematic review and meta-analysis of 30-day outcomes following staged carotid artery stenting and coronary bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:379-87.
230. Fareed KR, Rothwell PM, Mehta Z, Naylor AR. Synchronous carotid endarterectomy and off-pump coronary bypass: an updated, systematic review of early outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:375-8.
231. Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, Bell PR. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25:380-9.