

Enfermedad arterial no coronaria (VII)

## Revascularización de la arteria carótida interna

Jean-Louis Mas

Departamento de Neurología y Unidad de Accidentes Cerebrovasculares. Hôpital Sainte-Anne. París. Francia.

La endarterectomía de la arteria carótida continúa siendo el tratamiento de revascularización estándar para la prevención de los accidentes cardiovasculares isquémicos derivados de una estenosis carotídea severa. En los pacientes con una estenosis sintomática del 70% o superior, pero sin oclusión total o subtotal de la arteria, la cirugía ofrece grandes ventajas. Éstas son más dudosas en los pacientes con estenosis sintomática del 50-69%, y la cirugía no tiene efecto alguno, e incluso aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, en aquellas personas cuya estenosis es inferior al 50%. La intervención quirúrgica también ha demostrado reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes asintomáticos con una estenosis del 60-99%, pero el beneficio absoluto es sólo del 1% por año. No hay pruebas evidentes del beneficio de la cirugía en mujeres asintomáticas tras 5 años de seguimiento y se desconocen las ventajas de ésta en pacientes asintomáticos mayores de 75 años. Antes de tomar decisiones al respecto se deben considerar los factores individuales, en particular en pacientes con estenosis carotídea asintomática (60-99%) o moderadamente sintomática (50-69%), con el fin de mejorar la relación beneficio/riesgo de la cirugía.

Los datos actuales no avalan la preferencia de la angioplastia con endoprótesis sobre la endarterectomía en los pacientes con estenosis carotídea sintomática o asintomática que sean buenos candidatos para la cirugía. En malos candidatos quirúrgicos, la endoprótesis puede ser equivalente a la cirugía, pero aún queda por determinar si cualquiera de los tipos de revascularización de la carótida es superior al tratamiento médico aislado.

**Palabras clave:** Arterias carótidas. Aterosclerosis. Ensayos clínicos. Revascularización. Endoprótesis. Cirugía. Isquemia cerebral.

### Internal Carotid Artery Revascularization

Carotid endarterectomy remains the standard revascularization technique for the prevention of ischemic stroke resulting from severe carotid stenosis. Surgery is highly beneficial in patients with a symptomatic stenosis of 70% or greater that is not a total or near-total occlusion. The benefit becomes more diluted in patients with a symptomatic 50–69% stenosis, and surgery has no effect, or even increases the risk of stroke, in those with a less than 50% stenosis. Surgery has also been shown to reduce the risk of stroke in asymptomatic patients with a 60–99% stenosis, but the absolute benefit is only 1% per year. There is no clear evidence that surgery benefits asymptomatic women at 5-year follow-up, and the benefit is unknown in asymptomatic patients aged over 75 years. Decision-making must take individual factors into consideration, particularly in patients with an asymptomatic (60–99%) or a moderate (50–69%) symptomatic carotid stenosis, so that the risk–benefit ratio of surgery can be optimized. Current data do not support the preferential use of carotid stenting over carotid endarterectomy in patients with a symptomatic or asymptomatic carotid stenosis who are good candidates for surgery. In those who are not good surgical candidates, carotid stenting might be equivalent to surgery, but whether or not any form of carotid revascularization is superior to medical treatment alone remains unknown.

**Key words:** Carotid arteries. Atherosclerosis. Clinical trials. Revascularization. Stent. Surgery. Cerebral ischemia.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

### INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a las arterias de tamaño medio y grande, y que normalmente afecta a la arteria carótida en su bifurcación. La prevalencia de una estenosis superior al 50% en la arteria carótida interna (ACI) se eleva del 0,5%, en personas con edades comprendidas entre 50 y 59 años, al 10% en las mayores de 80 años<sup>1</sup>. Entre un 20 y un 30% de los pacientes que han experimentado con

Correspondencia: Prof. Jean-Louis Mas.  
Service de Neurologie, Hôpital Sainte-Anne.  
1 rue Cabanis. 75674 Paris Cedex 14. Francia.  
Correo electrónico: [jl.mas@ch-sainte-anne.fr](mailto:jl.mas@ch-sainte-anne.fr)

**ABREVIATURAS**

ACE: angioplastia carotídea con endoprótesis.  
 ACI: arteria carótida interna.  
 ACV: accidente cerebrovascular.  
 CRC: cirugía de revascularización coronaria.  
 EAC: endarterectomía carotídea.  
 ECA: ensayos clínicos aleatorizados.

anterioridad un infarto de miocardio o vasculopatía periférica sintomática presentan estenosis asintomática > 60% en la ACI<sup>2</sup>.

La estenosis carotídea es un importante factor de riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. Aproximadamente el 10% de los pacientes que experimentaron un ACV presentaba una estenosis carotídea subyacente del 50% o superior<sup>3,4</sup>. Esta definición probablemente subestima la contribución de la aterosclerosis carotídea al ACV<sup>5</sup>, pero permite realizar un abordaje estandarizado. El mecanismo primario involucrado en los ACV en pacientes con estenosis carotídea es la embolia de residuos ateroscleróticos o de material trombótico procedente de la placa hacia la vasculatura cerebral distal. La infiltración de células inflamatorias en la superficie de las placas carotídeas puede desempeñar un papel fundamental a la hora de provocar la rotura de la placa y la embolización o la oclusión de la carótida<sup>6</sup>. Los factores hemodinámicos están correlacionados con un mayor riesgo de ACV en los pacientes con estenosis carotídea<sup>7</sup>.

La aterosclerosis de las arterias cervicales es una variable predictiva sólida e independiente de infarto de miocardio y muerte vascular; un riesgo que aumenta con el grado de estenosis<sup>8,9</sup>. En un estudio reciente de salud pública en la población, la tasa de mortalidad anual (principalmente por enfermedades cardiovasculares) fue del 3,4% en pacientes con estenosis carotídea detectada mediante ecografía, frente al 1,2% en

sujetos sin estenosis<sup>8,9</sup>. Los objetivos de la prevención en estos pacientes consisten en limitar la progresión de la aterosclerosis y reducir el riesgo de ACV y otros sucesos vasculares. Por consiguiente, la revascularización de la carótida es únicamente un aspecto del tratamiento administrado a los pacientes con arteriopatía carotídea, ya que también es necesario realizar un tratamiento estricto de los factores de riesgo y un tratamiento antiplaquetario. La revascularización de la carótida se realiza principalmente mediante la endarterectomía de la carótida (EAC). En comparación con la EAC, la angioplastia carotídea con endoprótesis (ACE) evita la necesidad de anestesia general y la incisión en el cuello, que podría conducir a lesiones nerviosas y complicaciones de la herida. El coste también es posiblemente menor que el de la cirugía, ya que la estancia hospitalaria se reduce. Sin embargo, el implante de una endoprótesis también conlleva riesgos de ACV y complicaciones locales; además, no se conoce bien la eficacia a largo plazo de esta técnica. La ACE está aún en evaluación en ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Las indicaciones para la revascularización carotídea dependen sobre todo del grado de la estenosis y de si el paciente ha experimentado recientemente síntomas neurológicos relacionados con la arteria carotídea.

**ESTENOSIS CAROTÍDEA ASINTOMÁTICA****Historia natural**

Los estudios longitudinales con ecografía carotídea en cohortes de pacientes indican que el riesgo de un primer ACV ipsilateral aumenta con el grado de la estenosis. El riesgo es alrededor del 2% anual en los pacientes cuya estenosis es superior al 50%<sup>10,11</sup>. Un análisis de la historia natural del riesgo de ACV en ensayos clínicos aleatorizados de EAC<sup>12,13</sup> (tabla 1), o en los grupos de tratamiento médico, dentro de este mismo tipo de estudios para la estenosis carotídea

**TABLA 1. Riesgo de primer accidente cerebrovascular ipsilateral según el grado de estenosis en pacientes con estenosis carotídea**

	Número de pacientes	Seguimiento medio (años)	Grado de estenosis (%)	Riesgo anual de ACV ipsilateral (%)
ECST	1.270	4,5	0-29	1,8
	843		30-69	2,1
	127		70-99	5,7
	55		Oclusión	3,7
NASSET	1.496	5	< 50	1,6
	108		50-59	2,6
	113		60-74	3,0
	74		75-94	3,7
	29		95-99	2,9
	86		Oclusión	1,9

ACV: accidente cerebrovascular.

Tomada de Inzitari et al<sup>12</sup> y The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group<sup>13</sup>.

asintomática<sup>14,15</sup>, mostró un riesgo anual similar del 2% en pacientes con una estenosis del 50% o superior. El riesgo de ACV isquémico parece disminuir en los pacientes con un grado muy elevado («oclusión casi total») de estenosis (tabla 1)<sup>12,13</sup>, lo que indica que un flujo postestenótico bajo puede proteger al cerebro del infarto al reducir la frecuencia de embolias cerebrales<sup>16</sup>. Los ACV que ocurren en el territorio carotídeo de una estenosis asintomática no siempre son causados por la lesión carotídea. De hecho, los datos del estudio NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) muestran que casi el 50% de los ACV en el territorio de una estenosis carotídea asintomática > 60% son debidos a vasculopatía de pequeño vaso (*lacunae*) y cardioembolias<sup>12</sup>. Además del grado de la estenosis, se han asociado con un mayor riesgo de ACV la progresión rápida de la estenosis<sup>17</sup>, las lesiones carotídeas inestables detectadas con ecografía<sup>18</sup>, la situación de compromiso hemodinámico cerebral<sup>19</sup>, la presencia de infartos cerebrales silentes<sup>10</sup> y una frecuencia elevada de microémbolos en el Doppler transcraneal<sup>20,21</sup>. Los resultados de los estudios son, sin embargo, contradictorios.

Aunque la información disponible es escasa, los pacientes que presentan una oclusión carotídea asintomática tienen un riesgo reducido de ACV isquémico posterior. En un estudio que incluía a 30 pacientes asintomáticos con oclusión carotídea y seguimiento de 34 meses, sólo uno presentó un ACV localizado en otro territorio<sup>5,22</sup>. El ACV en el territorio de oclusión de la carótida parece ser debido principalmente al compromiso en el flujo sanguíneo cerebral. Otros mecanismos posibles son los émbolos que surgen del muñón distal o proximal de la arteria carótida interna (ACI), o de las placas en la ACI común o en la arteria carótida externa. Estos émbolos hallan su camino al hemisferio ipsilateral o a la retina a través de circulación colateral que implica a la arteria carótida externa<sup>23</sup>.

### Endarterectomía carotídea

Las recomendaciones sobre la EAC en la estenosis asintomática de la carótida se basan en gran medida en los resultados obtenidos en 2 estudios aleatorizados de grandes dimensiones que comparaban la EAC con el mejor tratamiento médico. Se trata del Estudio ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)<sup>14</sup> y el Estudio ACST, (Asymptomatic Carotid Surgery Trial)<sup>15</sup>. En el ACAS<sup>14</sup> se aleatorizó a un total de 1.662 pacientes con estenosis carotídea asintomática cuya reducción de diámetro era del 60% o superior. En este ensayo sólo se aceptó a cirujanos con un historial de seguridad excelente: el 40% de los aspirantes fue rechazado y algunos de los cirujanos fueron excluidos durante el estudio debido a resultados quirúrgicos adversos. El riesgo agregado a lo largo de 5 años de ex-

perimentar un ACV ipsilateral y cualquier ACV periorbitario o la muerte se estimó en el 5,1% para los pacientes intervenidos quirúrgicamente y en el 11,0% para los pacientes con tratamiento médico (reducción de riesgo agregado del 53%, intervalo de confianza [IC] del 95%, 22-72%). En el ACST<sup>15</sup>, 3.120 pacientes con una estenosis carotídea principalmente asintomática (el 12% tuvo síntomas al menos 6 meses antes) y superior al 60% se distribuyeron al azar a una EAC inmediata más tratamiento médico, o sólo a tratamiento médico hasta que la operación fuese necesaria. Los cirujanos estaban obligados a demostrar un riesgo operatorio del 6% o inferior en sus últimos 50 pacientes con EAC por estenosis asintomática, pero ninguno fue excluido durante el estudio debido al riesgo operatorio. La selección de pacientes se basó en el principio de la incertidumbre, con escasos criterios de exclusión. Los riesgos netos a los 5 años fueron del 6,4 frente al 11,8% para todos los ACV (un 5,4% de ganancia neta; IC del 95%; 3,0-7,8;  $p < 0,0001$ ) y el 3,5 frente al 6,1% para los ACV mortales o discapacitantes (un 2,5% de ganancia neta; IC del 95%, 0,8-4,3;  $p = 0,004$ ). Por lo tanto, a pesar de las diferencias en los métodos, los resultados son muy similares. La reducción absoluta del riesgo a 5 años de ACV (o de cualquier muerte operatoria) con cirugía fue de cerca del 5%, mientras que la reducción absoluta del riesgo de discapacidad o ACV mortal a 5 años fue de alrededor del 2,5%. Cerca de 100 pacientes necesitarían recibir una intervención quirúrgica para prevenir un suceso al año y cerca de 200 pacientes necesitarían ser tratados para evitar un ACV mortal o discapacitante al año. Las principales diferencias entre los estudios se obtuvieron en el riesgo operatorio combinado de ACV y muerte (1,5%; IC del 95%, 0,6-2,4% en el ACAS, frente al 3,0%; IC del 95%, 2,1-4,0% en el ACST). Si bien en la práctica clínica habitual no se puede obtener el bajo riesgo operatorio del estudio ACAS, los riesgos operatorios en ACST fueron similares a los publicados en una revisión sistemática y reciente de series de casos quirúrgicos<sup>24</sup>.

Debería hacerse hincapié en que, aun en el entorno óptimo de los ensayos clínicos, la reducción del riesgo absoluto de ACV con EAC fue sólo de alrededor del 1% por año. El cruce de las curvas de Kaplan-Meier ocurre entre el primer y el segundo año después de la cirugía y el beneficio de la EAC se vuelve significativo sólo después de 5 años de seguimiento. Por consiguiente, la EAC no debe realizarse en centros con tasas de complicación quirúrgica > 3% o en pacientes cuya una esperanza de vida sea inferior a los 5 años.

Puesto que los beneficios de la EAC son marginales en los pacientes asintomáticos, es necesario identificar a los subgrupos que presenten el mayor cociente de beneficio-riesgo respecto a la cirugía requerida. En un análisis combinado de los datos procedentes del ACAS y el ACST<sup>24</sup> se observaron claros indicios de que la ci-

rugía era beneficiosa para los varones a los 5 años de seguimiento, pero no se observó lo mismo en las mujeres, aunque si el seguimiento fuese más prolongado en ACST<sup>24</sup> se podría acumular algún beneficio. Se desconocen los beneficios de la EAC en pacientes asintomáticos mayores de 75 años. En el ACAS se excluyó a los pacientes mayores de 80 años<sup>14</sup> y en el ACST<sup>15</sup> no se encontró ningún beneficio neto significativo tras practicar una EAC exitosa a 650 pacientes mayores de 75 años distribuidos al azar. Este hallazgo bien podría ser un falso negativo. Sin embargo, estos pacientes tienen una esperanza de vida corta (la mitad muere en el transcurso de 5 años por causas no relacionadas) y cualquier beneficio neto sería probablemente de duración limitada.

En contraposición con los estudios de EAC en pacientes con estenosis carotídea sintomática, ni el ACST<sup>15</sup> ni el ACAS<sup>14</sup> mostraron que los beneficios de la cirugía aumentasen conforme crecía el grado de estenosis dentro del margen de 60-99%. Entre los posibles enfoques para identificar a los pacientes con alto riesgo de ACV y que presentan más probabilidad de beneficiarse de la cirugía cabe destacar el Doppler transcraneal (identificación de pacientes con signos de microembolias)<sup>21</sup>, la evaluación hemodinámica (identificación de pacientes con flujo colateral inadecuado)<sup>7</sup> y las técnicas de imagen (identificación de placas ateroscleróticas inestables)<sup>25</sup>.

### Implante de endoprótesis en la carótida

No hay datos que respalden la supremacía de la angioplastia e implante de endoprótesis en la carótida (ACE) sobre la EAC en los pacientes asintomáticos que son buenos candidatos quirúrgicos. El único estudio aleatorizado<sup>26</sup> disponible se limitó a pacientes con alto riesgo de complicaciones quirúrgicas. Toda conclusión con respecto a la eficacia de la ACE comparada con la EAC procede de registros no aleatorizados<sup>27,28</sup>. Respecto a la seguridad, los ACV periprocedimiento y las tasas de mortalidad en estos registros eran superiores al 3%, un porcentaje de complicaciones que obviaría cualquier beneficio de la ACE para los pacientes asintomáticos, teniendo en cuenta las tasas observadas en los estudios ACAS y ACST.

La ACE se ha limitado, en general, a pacientes con un riesgo percibido de morbilidad perioperatoria elevado, a pesar de que haya pocas pruebas que apoyen su valor. Los factores comúnmente asociados con un riesgo quirúrgico más elevado son el ser octogenario, las comorbilidades cardíacas, pulmonares, o renales importantes y factores anatómicos como lesiones quirúrgicamente inaccesibles, la estenosis recurrente tras EAC o causada por radioterapia, la estenosis contralateral o la oclusión. Muchos de estos factores fueron criterios de exclusión en los grandes estudios de endarterectomía quirúrgica. Se debe hacer hincapié en

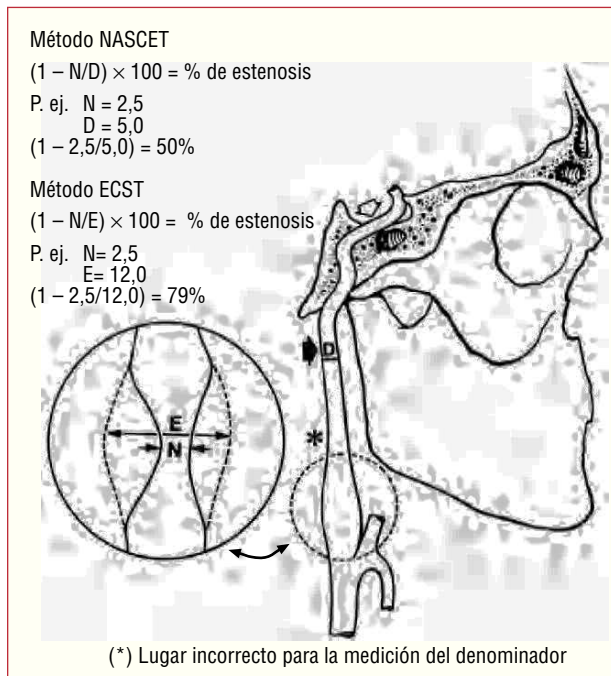
que estos factores se asocian con un riesgo superior de complicaciones tras la EAC, pero no con un riesgo de ACV superior con tratamiento médico. Se desconoce la historia natural de la estenosis asintomática en la carótida con tratamiento médico y los factores de riesgo de mala evolución posquirúrgica<sup>27,28</sup>.

En el estudio SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy)<sup>26</sup>, con un diseño de distribución aleatoria, se comparó la no inferioridad de la ACE frente a la EAC en pacientes con alto riesgo para la cirugía. No hubo ningún grupo control asignado a tratamiento médico. La mayoría de los pacientes (71%) eran asintomáticos (estenosis  $\geq$  80%). La incidencia acumulada de muerte, ACV o infarto de miocardio durante los 30 días posteriores a la intervención, o de muerte o ACV ipsilateral entre los 31 días y el año de la operación, fue del 12,2% en pacientes aleatoriamente asignados a ACE y del 20,1% en los asignados a la EAC. Esto condujo a la conclusión de que entre los pacientes con estenosis severa de la arteria carótida y factores de alto riesgo coexistentes, el implante de una endoprótesis en la carótida con un dispositivo de protección contra émbolos no es inferior a la endarterectomía carotídea. Un aspecto importante en este estudio fue la ausencia de un grupo de control, que impidió extraer conclusiones sobre la superioridad de la EAC o de la ACE respecto al tratamiento médico aislado en esta población en particular. Si el riesgo de ACV con tratamiento médico en estos pacientes de alto riesgo para la cirugía es similar al de los buenos candidatos para la cirugía, dadas las elevadas tasas de complicaciones en el seguimiento a los 30 días y al año, tanto en el grupo de ACE y como en la EAC del estudio SAPHIRE, la revascularización carotídea (ya sea mediante ACE o EAC) no presentaría ninguna ventaja. Por consiguiente, deben comprobarse la seguridad y la eficacia de la ACE y la EAC en los pacientes de alto riesgo para la cirugía respecto al tratamiento médico<sup>27,28</sup>.

## ESTENOSIS CAROTÍDEA SINTOMÁTICA

### Historia natural

El riesgo de ACV ipsilateral recurrente en los pacientes con estenosis de la arteria carótida es mucho mayor que el riesgo de un primer ACV, y está claramente relacionado con la gravedad de la estenosis<sup>29-31</sup>. En el estudio NASCET<sup>29,30</sup>, el riesgo de ACV ipsilateral recurrente era del 3,7% por año en pacientes con una estenosis carotídea inferior al 50%. Dicho riesgo se elevó al 4,4% en pacientes con estenosis entre el 50 y el 69%, y al 13% en los que tenían un estenosis superior al 70%. Sin embargo, este aumento del riesgo de ACV se observa principalmente durante los 2 o 3 años posteriores al primer cuadro isquémico. A continuación el riesgo vuelve a reducirse de forma estable.



**Fig. 1.** Métodos utilizados en NASCET y ECST para medir el grado de estenosis en una angiografía. Tomado de Rothwell et al<sup>38</sup>.

Además del grado de estenosis, la irregularidad superficial de la placa es un factor de riesgo independiente de ACV<sup>32,33</sup>. En un análisis combinado del ECST y el NASCET<sup>34</sup>, el riesgo de ACV isquémico ipsilateral descendía con el tiempo a partir del último suceso, aumentaba con la edad y era mayor en varones que en mujeres, así como en los pacientes con ACV hemisféricos respecto de los que presentaban ceguera monocular transitoria o diabéticos. Otros factores de riesgo incluyen los signos neurológicos, la gravedad de la enfermedad ateromatosa<sup>35</sup> y el compromiso hemodinámico cerebral<sup>19</sup>.

Los pacientes con oclusión sintomática de la ACI tienen un riesgo general de ACV del 5,5% por año y un riesgo de ACV ipsilateral del 2,1% por año<sup>36</sup>. Algunos estudios indican que el riesgo de ACV recurrente

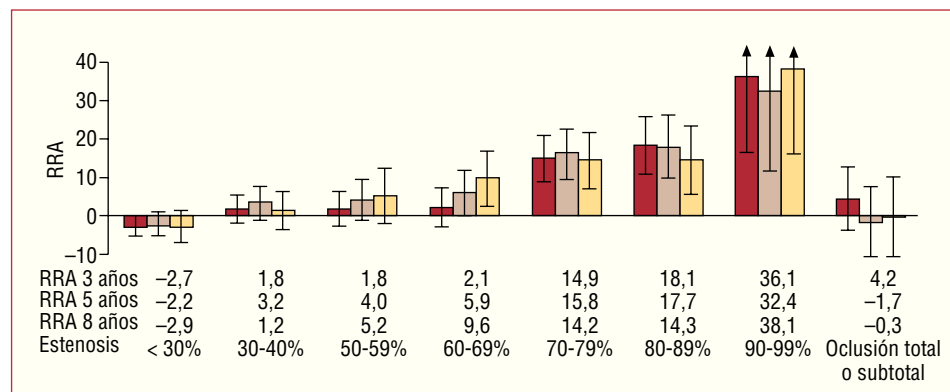
te aumenta en los pacientes con parámetros hemodinámicos alterados<sup>36,37</sup>.

### Endarterectomía carotídea

Los hallazgos de los 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados (NASCET y ECST)<sup>30,31</sup> han establecido la endarterectomía como el tratamiento estándar para la estenosis carotídea severa y sintomática. Se incluyó en estos estudios a pacientes con ataque isquémico transitorio en la distribución carotídea, ACV isquémico no discapacitante o infarto retiniano en el territorio de una arteria carótida estenosada. Antes de su distribución al azar, los pacientes fueron examinados por un neurólogo o un especialista en ACV para confirmar su idoneidad, y comprobar que la arteria carótida sintomática se visualizaba mediante angiografía selectiva con catéter. En ambos estudios se estratificó a los pacientes según la gravedad de la estenosis, de acuerdo con las mediciones obtenidas en la angiografía. En la figura 1 se muestran los métodos utilizados en NASCET y ECST para medir el grado de estenosis carotídea en una angiografía arterial. En ambos estudios, el grupo de pacientes que más se benefició de la EAC fue el que tenía un estenosis severa (del 70 al 99%), en el que los ACV ipsolaterales mortales y discapacitantes se vieron reducidos de forma significativa en más del 60% durante un período de 2 años. El beneficio se volvió más difuso o desapareció por completo con grados más moderados de estenosis y en los pacientes con oclusiones casi absolutas (fig. 2)

En un metaanálisis reciente<sup>38</sup> con datos individuales de pacientes procedentes de los principales estudios aleatorizados y en el que se utilizó el mismo método de medición de la estenosis (NASCET) y las mismas definiciones de sucesos relevantes, la cirugía aumentó el riesgo de ACV isquémico ipsilateral en el transcurso de 5 años en los pacientes cuya estenosis era inferior al 30% (n = 1.746; reducción del riesgo absoluto -2,2%; p = 0,05), no tuvo efecto en los pacientes cuya estenosis era del 30-49% (n = 1.429; 3,2%; p = 0,6), el beneficio fue marginal en los pacientes con una este-

**Fig. 2.** Efecto de la endarterectomía carotídea en el análisis de los datos combinados de ECST y NASCET sobre el riesgo absoluto de accidente cerebrovascular isquémico ipsilateral (y de cualquier accidente cerebrovascular operatorio o muerte) a los 3, 5 y 8 años de seguimiento según el grado de estenosis carotídea sintomática. Adaptado de Rothwell et al<sup>38</sup>.  
 RRA: reducción del riesgo absoluto



nosis del 50-69% (n = 1.549; 4,6%; p = 0,04), pero aumentó a los 5 y los 8 años, y fue sumamente beneficiosa para aquellos cuya estenosis era del 70% o superior y no presentaban oclusión subtotal (n = 1.095; 16,0%; p < 0,001). Se observó una tendencia hacia el beneficio de la cirugía en los pacientes con oclusión casi total a los 2 años de seguimiento (n = 262; 5,6%; p = 0,19), pero ningún beneficio a los 5 años (-1,7%; p = 0,9).

Algunas características alteran el cociente de beneficio/riesgo para la EAC en los casos de estenosis carotídea moderada. Los beneficios fueron mayores en personas con estenosis más severa, edad  $\geq$  75 años, varones, pacientes con un ACV reciente (en lugar de un accidente isquémico transitorio) y en pacientes con síntomas hemisféricos en lugar de ceguera monocular transitoria<sup>30,39</sup>.

En un análisis combinado de los estudios ECST y NASCET<sup>34</sup>, el beneficio de la cirugía fue superior en los varones, en los pacientes de 75 años de edad o mayores y en aquellas personas aleatorizadas en el transcurso de 2 semanas tras su último accidente isquémico, y se reducía rápidamente a medida que aumentaba la demora. Para los pacientes con una estenosis del 50% o superior, el número de pacientes que debía ser intervenido quirúrgicamente (es decir, número que es necesario tratar) para prevenir un ACV ipsilateral en 5 años fue de 9 para los varones y 36 para las mujeres; 5 para las personas de 75 años o más, y 18 para los menores de 65 años; 5 para los aleatorizados en el transcurso de 2 semanas tras el último suceso isquémico y 125 para los pacientes aleatorizados transcurridas más de 12 semanas. Estos resultados fueron constantes en los distintos grupos de estenosis (el 50-69% y superior al 70%) y en los 2 ensayos. Por consiguiente, en los pacientes con accidentes isquémicos transitorios o con ACV isquémicos no discapacitantes, el procedimiento debe realizarse en el transcurso de 2 semanas desde que aparecen los síntomas<sup>34</sup>. Otros factores radiográficos que parecen predecir mejores resultados tras la EAC son la presencia de estenosis intracraneal, la ausencia de leucoaraiosis y la presencia de circulación colateral<sup>30,40,41</sup>. En la tabla 2 se presentan las recomendaciones del American Heart Association/American Stroke Association Council Stroke para el abordaje de intervención en pacientes con ACV causado por enfermedad aterosclerótica en las grandes arterias (Interventional Approaches to Patients With Stroke Caused by Large-Artery Atherosclerotic Disease)<sup>42</sup>. En una revisión sistemática de todos los estudios publicados desde 1980 hasta 2000 sobre el riesgo de ACV y muerte como resultado de la EAC, el riesgo operatorio fue del 5,1% (IC del 95%, 4,6-5,6) para la estenosis sintomática<sup>43</sup>.

### Implante de endoprótesis carotídeas

En 2005, una revisión sistemática<sup>44</sup> de 5 ensayos aleatorizados en los que se comparaba el implante de

una endoprótesis con la endarterectomía concluía que las pruebas científicas disponibles no aconsejan modificar la recomendación actual de la endarterectomía carotídea como tratamiento estándar en los casos de estenosis carotídea. No se encontraron diferencias significativas respecto a los riesgos importantes del tratamiento, pero los grandes intervalos de confianza indican que no es posible excluir una diferencia a favor de un tratamiento. Los riesgos a los 30 días de ACV o de muerte fueron del 8,1% para los pacientes tratados con ACE y del 6,3% para los tratados con EAC; la *odds ratio* (OR) de muerte o cualquier tipo de ACV relacionado con el tratamiento después de 30 días fue de 1,33 (IC del 95%, 0,86-2,04), y de 1,01 (IC de 95%, 0,71-1,44) después de un año. Los autores recomendaban que si los pacientes era buenos candidatos para la endarterectomía sólo se les ofreciese la posibilidad de angioplastia con endoprótesis en el caso de estudios aleatorizados en curso destinados a comparar las endoprótesis frente a la cirugía.

Desde entonces se han publicado los resultados a corto plazo de los estudios SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) en pacientes sintomáticos<sup>45</sup> y EVA-3S (Endarterectomy Versus Stenting in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis), que compara la endarterectomía frente a las endoprótesis en los pacientes con estenosis carotídea severa y sintomática<sup>46</sup>, con lo cual casi se ha duplicado el número de pacientes disponibles para el análisis.

EVA-3S es un estudio de no inferioridad, multicéntrico y aleatorizado realizado en Francia con financiación de organismos de investigación nacionales y que compara las endoprótesis con la endarterectomía en pacientes cuya estenosis carotídea sintomática es como mínimo del 60%<sup>46</sup>. Se consideraba que los pacientes reunían los requisitos si: a) habían presentado un ataque isquémico transitorio carotídeo o un ACV no discapacitante en el transcurso de los 4 meses anteriores a la distribución aleatoria del estudio, y dicho suceso estaba asociado con una estenosis aterosclerótica dentro de la bifurcación carotídea ipsilateral de al menos el 60% (según los criterios del NASCET), y b) los investigadores consideraban a dichos pacientes adecuados tanto para la cirugía como para la angioplastia. Los médicos que participaron en la intervención tuvieron que documentar un mínimo de 12 casos de ACE. La angioplastia carotídea consistía en el implante de una endoprótesis con o sin el uso de protección cerebral. Después de tratar a 80 pacientes en el grupo de la ACE, el comité de seguridad recomendó el empleo sistemático de dispositivos de protección cerebral, dado que la tasa de ACV a los 30 días era 3,9 veces inferior (de 0,9 a 16,7) a la de ACE sin protección. El ensayo se detuvo prematuramente después de intervenir a 527 pacientes, tanto por razones de seguridad como por la inutilidad de continuar el estudio. La inci-

**TABLA 2. Recomendaciones de la American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke sobre los abordajes de intervención en pacientes con accidente cerebrovascular causado por enfermedad carotídea extracraneal**

Recomendación	Clase, grado de la evidencia
Para los pacientes con un ataque isquémico transitorio reciente o un ACV isquémico ocurrido en los últimos 6 meses y estenosis ipsolateral severa (70-99%) de la arteria carótida, se recomienda la EAC realizada por un cirujano cuya morbimortalidad perioperatoria sea < 6%	Clase I, grado A
Para los pacientes con un ataque isquémico transitorio o un ACV isquémico reciente y estenosis ipsolateral moderada (del 50 al 69%) de la carótida, se recomienda la EAC, dependiendo de factores específicos del paciente tales como la edad, el sexo, comorbilidades y la gravedad de los síntomas iniciales	Clase I, grado A
Cuando el grado de estenosis es < 50%, la EAC no está indicada	Clase III, grado A
Cuando la EAC esté indicada, se recomienda que la intervención quirúrgica se realice en el transcurso de dos semanas en vez de demorarla	Clase IIa, grado B
La ACE no es inferior a la endarterectomía y puede ser una alternativa, en pacientes con estenosis sintomática severa (> 70%) cuya estenosis presenta un acceso quirúrgico difícil, las comorbilidades aumentan enormemente el riesgo de la cirugía, o concurren otras circunstancias como la estenosis inducida por radiación o la restenosis tras una EAC	Clase IIb, grado B
Es razonable realizar una ACE si el médico intervencionista presenta unas tasas de morbimortalidad periprocedimiento establecidas entre el 4 y el 6%, similares a las observadas en los estudios de EAC y ACE	Clase IIa, grado B
En los pacientes con oclusión sintomática de la carótida, no se recomienda la cirugía de revascularización aortocoronaria sistemática	Clase III, grado A

Clase I: situaciones para las que hay pruebas o un acuerdo general de que el procedimiento o tratamiento es útil y eficaz.

Clase II: situaciones para las que hay pruebas contradictorias o divergencia de opiniones acerca de la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento.

Clase IIa: el peso de las pruebas o de las opiniones está a favor del procedimiento o del tratamiento.

Clase IIb: la utilidad/eficacia no está bien establecida mediante pruebas u opiniones.

Clase III: situaciones para las que hay pruebas o un acuerdo general de que el procedimiento o el tratamiento no es útil/eficaz y en algunos casos pueden ser perjudicial.

Grado de la evidencia:

A: datos procedentes de varios estudios clínicos aleatorizados.

B: datos procedentes de un único estudio aleatorizado o de varios estudios no aleatorizados.

C: opinión de expertos o estudios de casos.

ACE: angioplastia carotídea con endoprótesis; ACV: accidente cerebrovascular; EAC: endarterectomía carotídea; ECA: ensayos clínicos aleatorizados. Tomada de Sacco et al<sup>42</sup>.

dencia a los 30 días de ACV de cualquier tipo o de muerte fue del 3,9% tras la endarterectomía (IC del 95%, 2,0-7,2) y del 9,6% tras el implante de la endoprótesis (IC del 95%, 6,4-14,0); el riesgo relativo de un ACV cualquiera o de muerte tras la endoprótesis, comparado con el de la endarterectomía, fue de 2,5 (IC del 95%, 1,2-5,1). La incidencia a los 30 días de ACV discapacitante o muerte fue del 1,5% tras la endarterectomía (IC del 95%, 0,5-4,2) y del 3,4% después de la endoprótesis (IC del 95%, 1,7-6,7); el riesgo relativo fue de 2,2 (IC del 95%, 0,7-7,2). A los 6 meses, la incidencia de un ACV cualquiera o de muerte fue del 6,1% después de la endarterectomía y del 11,7% tras la endoprótesis ( $p = 0,02$ ). En este estudio de pacientes con estenosis carotídea sintomática del 60% o superior, las tasas de muerte y ACV al mes y a los 6 meses fue inferior con la endarterectomía que con la endoprótesis.

En el estudio SPACE<sup>45</sup> también se investigó si la ACE no es inferior a la EAC en pacientes mayores de 50 años con estenosis sintomática (ACV menor o acci-

dente isquémico transitorio) (al menos del 70% según el criterio de ECST) y aptos para ambos procedimientos. El investigador principal de cada centro tuvo que demostrar 25 intervenciones previas con éxito antes de participar en el estudio, mientras que los investigadores secundarios recibieron un certificado preliminar tras 10 intervenciones. En total, se asignó al azar a 1.200 pacientes entre marzo de 2001 y enero de 2006. De los pacientes asignados a ACE, el 26,6% recibió un dispositivo de protección embólica. La tasa de ACV ipsolaterales y muerte entre el momento de la aleatorización y pasados los 30 días del tratamiento (criterio de valoración primario) fue del 6,84% en el grupo ACE y del 6,34% en el grupo de EAC. Puesto que el límite superior del intervalo de confianza del 90% para la reducción del riesgo absoluto excedió el margen predefinido de no inferioridad del 2,5%, SPACE no logró probar la no inferioridad de la ACE respecto a la EAC a la hora de tratar a pacientes con estenosis sintomática de la arteria carótida. Los autores concluyeron que los resultados de este ensayo no justifican el uso

generalizado a corto plazo de endoprótesis en la carótida para el tratamiento de la estenosis en dicha arteria.

Cuando se utilizan criterios de valoración comparables, ambos estudios muestran resultados similares respecto a la tasa de ACV o muerte a los 30 días con las endoprótesis en la carótida: 7,7% (IC del 95%, 5,7-10,1%) en el SPACE frente a 9,6% (IC del 95%, 6,3-13,8%) en EVA-3S, con un amplio solapamiento entre los IC. Si nos centramos en la tasa de casos graves (es decir, ACV discapacitante o muerte) a los 30 días, ésta parece ser mayor en SPACE (4,8%; IC del 95%, 3,4-6,8%) que en EVA-3S (3,4%; IC del 95%, 1,6-6,4%), pero una vez más hay un amplio solapamiento entre los IC. La tasa de ACV o de muerte a los 30 días en el grupo quirúrgico fue inferior en EVA-3S (3,9%) que en SPACE (6,5%), lo que ocasiona una mayor diferencia entre los grupos de angioplastia con endoprótesis y de cirugía, y explica en parte la diferencia estadísticamente significativa a favor de la cirugía en el estudio EVA-3S, pero no en el SPACE. Sin embargo, la tasa inferior de ACV o de muerte a los 30 días en el grupo quirúrgico de EVA-3S puede ser debida al azar, ya que el IC de dicha tasa (3,9%; IC del 95%, 1,9-7,0%) incluye el valor del 6,5% descrito en el SPACE<sup>47</sup>

Un metaanálisis actualizado<sup>48</sup> de todos los estudios disponibles muestra un aumento relativo y significativo del 41% de cualquier tipo de ACV y de muerte en el transcurso de los 30 días posteriores al tratamiento en el grupo de tratamiento endovascular comparado con el grupo quirúrgico (OR = 1,41; IC del 95%, 1,07-1,87;  $p = 0,016$ ). Sin embargo, en este análisis se observó una heterogeneidad significativa, que puede ser debida a que en algunos de los estudios se incluía a pacientes asintomáticos, y a que la técnica endovascular cambió a lo largo del estudio. Hubo un aumento relativo y no significativo del 33% de ACV discapacitantes y de muerte después del tratamiento en el grupo de tratamiento endovascular en comparación con el grupo quirúrgico (OR = 1,33; IC del 95%, 0,89-1,98;  $p = 0,17$ ). No se observó heterogeneidad significativa en este análisis. Según nuestros conocimientos actuales, la ACE no es más segura que la EAC ni aporta mejores resultados, al menos a corto plazo (30 días). Los datos de seguimiento a largo plazo de los estudios SPACE y EVA-3S no están aún disponibles. En particular, las tasas de reestenosis después del tratamiento quirúrgico y endovascular pueden tener una repercusión en la toma de decisiones, a pesar de que ésta es asintomática en la mayoría de los casos. Los pacientes deben ser informados de que el tratamiento quirúrgico continúa siendo el tratamiento estándar para la prevención de ACV isquémicos ipsolaterales recurrentes provocados por una estenosis carotídea severa.

Se necesitará un estudio amplio para identificar los factores relacionados con las características de los pacientes, la experiencia del cirujano y el propio procedimiento asociados a un riesgo elevado de ACV después

la ACE. En este sentido, la experiencia del cirujano no fue uno de los principales determinantes de riesgo a los 30 días de ACV o de muerte en el ensayo EVA-3S. Entre los pacientes del grupo que recibió angioplastia con endoprótesis, el 15,8% fue tratado por médicos intervencionistas que habían realizado más de 50 procedimientos de endoprótesis en la carótida, el 45,4% por médicos que habían realizado 50 o menos procedimientos y el 38,8% por profesionales que estaban formándose en el procedimiento. El riesgo a los 30 días de ACV o muerte para estos 3 grupos fue del 12,2, el 11,0 y el 7,1%, respectivamente ( $p = 0,49$ )<sup>47</sup>.

En pacientes sintomáticos considerados de alto riesgo quirúrgico, los datos procedentes de registros recientes sobre ACE muestran tasas mucho más elevadas de ACV o muerte a los 30 días que las obtenidas en el estudio SAPPHERE<sup>26</sup>. Por ejemplo, en el registro multicéntrico CAPTURE<sup>49</sup>, recientemente publicado, se describe un riesgo de ACV, muerte o infarto de miocardio a los 30 días del 12% entre 483 pacientes con estenosis sintomática y alto riesgo para la cirugía.

### CARDIOPATÍA CORONARIA Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR TRAS CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

En una revisión sistemática de la bibliografía publicada entre 1970 y 2000<sup>50</sup>, el riesgo de ACV tras una cirugía de revascularización coronaria (CRC) fue del 2%, con una mortalidad del 23%. El riesgo ascendió al 3% en los pacientes con estenosis carotídea predominantemente unilateral y asintomática del 50 al 99%; al 5% entre aquellos cuya estenosis bilateral estaba comprendida entre el 50 y el 99%, y al 7-11% entre los que tenían oclusión de la carótida. Entre los factores predictivos de ACV tras una CRC cabría destacar: *a*) soplo carotídeo (OR = 3,6; IC del 95%, 2,8-4,6); *b*) ACV o accidente isquémico transitorio previo (OR = 3,6; IC del 95%, 2,7-4,9), y *c*) estenosis/oclusión severa de la carótida (OR = 4,3; IC del 95%, 3,2-5,7). Esta revisión indicaba que un 50% de las personas que experimentaron un ACV no presentaba una enfermedad significativa de la carótida y que el 60% de los infartos territoriales detectados con tomografía computarizada o autopsia no podía atribuirse exclusivamente a dicha enfermedad.

La mayoría de los ACV que tienen lugar en pacientes en los que se realiza cirugía cardíaca, incluidos los que tienen estenosis carotídea, no están relacionados con la hipoperfusión<sup>50,51</sup>. En un estudio, sólo el 9% de los ACV tras CRC ocurrieron en zonas marginales (hipoperfusión)<sup>51</sup>. La mayoría de los ACV perioperatorios en estos pacientes no se puede atribuir a la estenosis carotídea porque presentan una ubicación contralateral a la arteria carótida o bilateral afectadas. La mayoría de los ACV perioperatorios son el resultado de manipulaciones cardíacas y de la aorta o de la liberación de



partículas procedentes de la bomba de circulación extracorpórea. Las embolias retardadas son a menudo atribuidas a la fibrilación auricular posoperatoria, al infarto de miocardio y a la hipercoagulabilidad por traumatismo quirúrgico y lesión tisular asociada. La anestesia general, la deshidratación, el reposo en cama, la estasis en el período postoperatorio y la retención perioperatoria de agentes antiplaquetarios o anticoagulantes pueden agravar la hipercoagulabilidad inducida por la cirugía. Otras causas menos comunes de ACV perioperatorio son el embolismo aéreo, la embolia paradójica o grasa y la disección arterial debidas a manipulaciones del cuello durante la inducción de anestesia y cirugía del cuello<sup>52</sup>.

El beneficio de realizar de forma profiláctica una intervención quirúrgica o una angioplastia con endoprótesis en la carótida con el fin de evitar ACV perioperatorios en pacientes en los que se realiza una CRC u otro tipo de cirugía vascular mayor continúa sin demostrarse. La revascularización antes de la cirugía no está, por lo general, justificada, pero algunos pacientes con una estenosis carotídea asintomática de alto grado y alteraciones hemodinámicas significativas (en particular aquellos con estenosis bilateral) pueden beneficiarse de ella antes de que se realice la cirugía programada<sup>50-53</sup>. Asimismo, continúa el debate acerca de si el procedimiento con la EAC debería realizarse por etapas o de forma simultánea. En una intervención sistemática de 97 estudios en los que se realizó el seguimiento de 8.972 intervenciones en etapas o simultáneas, el 10-12% de los pacientes con procedimientos por etapas o simultáneos murieron o experimentaron una morbilidad cardiovascular grave (ACV, infarto de miocardio) en los 30 días siguientes a la cirugía. En términos generales, no hubo diferencias significativas en los resultados obtenidos con procedimientos por etapas y simultáneos, y no hay datos para comparar los primeros con pacientes que presentan tanto cardiopatía como enfermedad carotídea que no hayan recibido una de estas 2 formas de procedimiento quirúrgico<sup>54</sup>.

## CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

Aunque la EAC es sumamente beneficiosa en pacientes con estenosis carotídea severa sintomática (superior al 70%), sus ventajas son marginales en los que presentan una enfermedad carotídea asintomática o sintomática moderada. En consecuencia, es necesario identificar a los subgrupos de pacientes con un mayor cociente beneficio/riesgo respecto a la necesidad de cirugía. La caracterización de las placas en cuanto a su morfología (p. ej., rotura de la cápsula fibrosa) y de los constituyentes inflamatorios mediante técnicas de imagen (p. ej., resonancia magnética de alta resolución), la identificación de émbolos clínicamente silentes mediante Doppler transcraneal, y de flujos colaterales inadecuados mediante la evaluación hemodinámica y

los marcadores biológicos pueden ayudar a detectar tanto las placas inestables como a los pacientes con riesgo de experimentar un primer ACV, o recurrente, lo que permitirá desarrollar medidas preventivas y terapéuticas eficaces.

Los datos actuales no apoyan el uso preferente de la ACE sobre la EAC en pacientes que son buenos candidatos para la cirugía. En los que no lo son, cualquier procedimiento de revascularización debe probar su superioridad frente al tratamiento médico aislado. Hay varios estudios clínicos aleatorizados en curso o en la fase organizativa que comparan la ACE con la EAC en pacientes cuyo riesgo para la cirugía es bajo o alto, y presentan estenosis carotídea sintomática o asintomática. El empleo de la ACE debe limitarse a los estudios diseñados para aportar pruebas sobre su eficacia, en los que debe fomentarse la participación. Los datos de registros no aleatorizados no aportarán información útil que ayude a guiar las decisiones terapéuticas.

Hay varios campos de investigación sobre la EAC que merecen más exploración: los beneficios y riesgos de la EAC en los octogenarios, el tratamiento de la enfermedad de la carótida y las coronariopatías coexistentes, y la posibilidad de que un mejor tratamiento médico para la aterosclerosis (p. ej., estatinas) pueda eliminar la pequeña ventaja de la endarterectomía en los pacientes con estenosis asintomática o estenosis sintomática entre el 50 y el 69%.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Warlow CP. Surgical treatment of asymptomatic carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis.* 2006;6:7-14.
2. Derdeyn CP, Powers WJ. Cost-effectiveness of screening for asymptomatic carotid atherosclerotic disease. *Stroke.* 1996;27:1944-50.
3. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke.* 2001;32:2559-66.
4. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke.* 1988;19:1083-92.
5. Wasserman BA, Wityk RJ, Trout HH, III, Virmani R. Low-grade carotid stenosis: looking beyond the lumen with MRI. *Stroke.* 2005;36:2504-13.
6. Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke.* 2000;31:774-81.
7. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 2000;283:2122-7.
8. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 1991;22:1485-90.
9. Joakimsen O, Bonna KH, Mathiesen EB, Stensland-Bugge E, Arnesen E. Prediction of mortality by ultrasound screening of a general population for carotid stenosis: the Tromso Study. *Stroke.* 2000;31:1871-6.
10. Norris JW, Halliday A. Is ultrasound sufficient for vascular imaging prior to carotid endarterectomy? *Stroke.* 2004;35:370-1.

11. Longstreth WT Jr, Bernick C, Fitzpatrick A, et al. Frequency and predictors of stroke death in 5,888 participants in the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2001;56:368-75.
12. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RKT, Meldrum HE, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 2000;342:1693-700.
13. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345:209-12.
14. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273:1421-8.
15. 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.
16. Rothwell PM, Warlow CP. Low risk of ischemic stroke in patients with reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: cerebral protection due to low poststenotic flow? *Stroke*. 2000;31:622-30.
17. Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter H, Lammerts D, Rautenberg W. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long-term prospective study. *Brain*. 1987;110:777-91.
18. Arnold JA, Modaresi KB, Thomas N, Taylor PR, Padayachee TS. Carotid plaque characterization by duplex scanning: observer error may undermine current clinical trials. *Stroke*. 1999;30:61-5.
19. Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology*. 1999;53:251-9.
20. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke*. 1999;30:1440-3.
21. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2005;36:2373-8.
22. Powers WJ, Derdeyn CP, Fritsch SM et al. Benign prognosis of never-symptomatic carotid occlusion. *Neurology*. 2000;54:878-82.
23. Klijn CJ, Kappelle LJ, Tulleken CA, Van GJ. Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke*. 1997;28:2084-93.
24. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke*. 2004;35:2425-7.
25. Touze E, Toussaint JF, Coste J, et al. Reproducibility of high-resolution MRI for the identification and the quantification of carotid atherosclerotic plaque components: consequences for prognosis studies and therapeutic trials. *Stroke*. 2007;38:1812-9.
26. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Schmitt E. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351:1493-501.
27. Fayad P. Endarterectomy and stenting for asymptomatic carotid stenosis: a race at breakneck speed. *Stroke*. 2007;38 2 Suppl:707-14.
28. Derdeyn CP. Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. *Stroke*. 2007;38 2 Suppl:715-20.
29. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke*. 1991;22:711-20.
30. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339:1415-25.
31. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379-87.
32. 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.
33. Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Hachinski VC, Ferguson GG, Barnett HJ. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke*. 1994;25:304-8.
34. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363:915-24.
35. 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.
36. Klijn CJ, Kappelle LJ, Tulleken CA, Van Gijn J. Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke*. 1997;28:2084-93.
37. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke*. 1999;30:593-8.
38. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107-16.
39. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Harbison JW, Hachinski VC, Barnett JH, et al. The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol*. 1995;52:246-9.
40. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe BL, Barnett HJ. Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke*. 1999;30:282-6.
41. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM, Barnett HJ. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke*. 2000;31:1128.
42. Sacco RL, Adams R, Albers G, Albers MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:577-617.
43. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke*. 2003;34:2290-301.
44. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke*. 2005;36:905-11.
45. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Branchereau A, Moulin T, Becquemain JP. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;68:1239-47.
46. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemain JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355:1660-71.
47. Mas JL, Chatellier G. Recent carotid stenting trials. *Lancet Neurol*. 2007;6:295-6.
48. Kern R, Ringleb PA, Hacke W, Mas JL, Hennerici MG. Stenting for carotid artery stenosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:212-20.

49. Gray WA, Yadav JS, Verta P, et al. The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69:341-8.
50. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23:283-94.
51. Likosky DS, Marrin CA, Caplan LR, Baribeau YR, Morton JR, Weintraub RM, et al. Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke*. 2003;34:2830-4.
52. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med*. 2007;356:706-13.
53. 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.
54. Naylor AR, Bell PR. Does the risk of post-CABG stroke merit staged or synchronous reconstruction in patients with asymptomatic carotid disease? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2003;44:383-394.