

Progresos en cirugía endovascular

Lo que hemos aprendido de los ensayos europeos sobre implantación de un *stent* en la arteria carótida

Clark J. Zeebregts¹, Nick J. Cheshire², Marc Bosiers³, Piergiorgio Cao⁴ y
Eric L.G. Verhoeven¹, Groningen, Países Bajos; Londres, Reino Unido; Dendermonde,
Bélgica; Perugia, Italia

En la última década, la implantación de un *stent* en la arteria carótida (SAC) emergió como una posible alternativa para el tratamiento de pacientes con estenosis de grado elevado de la arteria carótida¹. Para alcanzar esta postura, se efectuaron diversos ensayos aleatorizados, al mismo tiempo que se inició un debate sobre el grado científico real de pruebas debido a los sesgos por diversas razones. Sin embargo, con más de 1.200 pacientes asignados aleatoriamente, la impresión general de que la SAC era algo superior pero, sin duda, equivalente a la endarterectomía carotídea (EAC) parecía suficientemente respaldada. No obstante, todavía no se había obtenido una prueba científica definitiva. Por esta razón, hacía mucho tiempo que se esperaban los resultados de dos grandes ensayos europeos que, por último, se publicaron casi simultáneamente a finales del pasado año^{2,3}. Ambos ensayos multicéntricos, aleatorizados se

consideraron la respuesta definitiva a cuál es la mejor técnica, la SAC o EAC. Los resultados publicados precozmente podrían producir un impacto en todo el tratamiento de las estenosis sintomáticas de la carótida. Muchos de los expertos nos sorprendimos al conocer las conclusiones de estos ensayos.

En el ensayo Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery vs Endarterectomy (SPACE), al cabo de seis meses de experimentar un episodio isquémico transitorio (EIT) o un ictus isquémico moderado, 1.200 pacientes fueron asignados aleatoriamente a someterse a una SAC (n = 605) o EAC (n = 595). Los pacientes se incluyeron en 35 centros de Alemania, Austria y Suiza. Para ser candidatos los pacientes tenían que presentar una estenosis de la carótida > 70% en la eco-Doppler (criterio del ensayo North American Symptomatic Carotid Endarterectomy [NASCET] > 50%). Antes de la inclusión, era necesario que los cirujanos y los angiólogos intervencionistas definieran como “satisfactorios” ≥ 25 de los procedimientos. El uso de dispositivos de protección cerebral se dejó a discreción del centro participante. La principal variable analizada fue un ictus homolateral o la muerte por cualquier causa al cabo de 30 días. El ensayo incluyó un diseño complejo de no inferioridad, definiéndose el margen de no inferioridad como < 2,5%, partiendo de una tasa de acontecimientos del 5%. El estudio se interrumpió después de 1.183 procedimientos por razones que no quedaron claras, pero los autores admitieron que una consideración fueron las

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2007.10.001.

¹Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, University Medical Center Groningen, Groningen, Países Bajos.

²Department of Vascular Surgery, St. Mary's Hospital, Paddington, Londres, Reino Unido.

³Department of Vascular Surgery, AZ St.-Blasius, Dendermonde, Bélgica.

⁴Department of Vascular Surgery, University of Perugia, Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia, Italia.

Correspondencia: Clark J. Zeebregts, Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, University Medical Center Groningen, Groningen, Países Bajos. Correo electrónico: czeebregts@hotmail.com

Ann Vasc Surg 2008; 22: 159-161

DOI: 10.1016/j.avsp.2008.04.023

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: 10 de enero de 2008

dificultades con una financiación continuada. En el momento de la interrupción del ensayo, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de acontecimientos primarios entre la SAC y la EAC (6,84% comparado con 6,34%). Sin embargo, el resultado no demostró una equivalencia estadísticamente significativa (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,89% a 2,91%, $p = 0,09$). Esto dio lugar a que los autores concluyeran que “los resultados de este ensayo no justifican el uso difundido de SAC”.

El ensayo EVA-3S fue un ensayo de no inferioridad efectuado en 527 pacientes incluidos a partir de 30 centros franceses de todo el país. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al cabo de cuatro meses de experimentar los síntomas. La principal variable analizada fue cualquier ictus o la muerte al cabo de 30 días. La inclusión se prolongó durante cinco años, y, durante este período de tiempo, se efectuaron diversos cambios en el protocolo. Inicialmente, sólo se incluyeron las estenosis $> 70\%$, pero, más tarde, se revisó este criterio para incluir las estenosis $> 60\%$. Otra revisión de 2003 incluyó el uso obligatorio de una protección cerebral. El grupo del ensayo en el que se practicó la SAC sin protección embólica se interrumpió prematuramente porque se observó que la tasa de ictus a los 30 días era 3,9 veces mayor que la del grupo en la que la SAC se efectuaba con protección cerebral. Después de 30 acontecimientos, el comité de seguridad predeterminado recomendó la interrupción de la inclusión por razones de seguridad. El riesgo de ictus o mortalidad a los 30 días aumentó significativamente con SAC comparado con EAC (9,6% comparado con 3,9%, respectivamente; $p = 0,01$). La SAC se asoció a un riesgo significativamente más bajo de lesión de los pares craneales (10,4% comparado con 1,5%) y una tendencia beneficiosa hacia un menor número de complicaciones sistémicas (3,1% comparado con 1,9%) pero con un riesgo mucho mayor tanto de complicaciones locales mayores (1,2% comparado con 3,1%) como de EIT (0,8% comparado con 2,3%). Los autores concluyeron que “las tasas de mortalidad e ictus a 1 y 6 meses fueron más bajas con la endarterectomía que con la implantación de un *stent*”.

Si se consideran los resultados tanto del ensayo SPACE como del EVA-3S, uno puede preguntarse si sigue siendo ético continuar recomendando SAC cuando las diferencias favorecen tan claramente a la EAC. No obstante, parece apropiada una visión equilibrada; por lo tanto, nuestra opinión es que ambos ensayos requieren un análisis adicional.

Hemos considerado los detalles bajo tres encabezados comunes a ambos estudios.

Inclusión y centros participantes. En primer lugar, en ambos estudios la carga de trabajo y la experiencia en la SAC en los centros que incluyeron a pacientes eran relativamente bajas. En el ensayo SPACE el número medio de casos SAC incluidos por centro fue de 3,4 al año; en el EVA-3S fue de menos de 2. Los requisitos para la aceptación como centro de ensayo fueron mínimos en función de los estándares contemporáneos - para la inclusión en el SPACE se requirieron más de 25 procedimientos “satisfactorios”; para el EVA-3S tan sólo fueron necesarios 12 (o sólo 5 si el centro también efectuó 30 procedimientos en otros troncos supraaórticos). Angiólogos intervencionistas “con experiencia” efectuaron un total de 105 de los 261 procedimientos SAC (40,2%); angiólogos intervencionistas en formación durante el estudio efectuaron 155 (59,3%). Se permitió que estos angiólogos intervencionistas usaran los nuevos dispositivos tan sólo después de dos procedimientos previos.

En segundo lugar, los procedimientos efectuados podrían haber sido subóptimos. Sólo un 27% de pacientes del estudio SPACE fueron sometidos a un procedimiento contemporáneo utilizando un dispositivo de protección embólica. El diseño del ensayo EVA-3S se modificó casi 2,5 años después de haberse iniciado para estipular la protección cerebral de todos los pacientes y, más tarde, se modificó de nuevo en el mismo año para incluir a pacientes con estenosis del 60-70%; en el análisis final se incluyeron todos los pacientes (con y sin protección cerebral, estenosis $> 70\%$, y estenosis $> 60\%$).

Además, en el ensayo EVA-3S se recomendó el uso de ácido acetilsalicílico y de clopidogrel, pero sólo un 22% de pacientes recibió tratamiento adyuvante dual.

Por último, en el ensayo SPACE se usaron tres sistemas diferentes de *stent* y cinco dispositivos de protección embólica. En el ensayo EVA-3S se usaron cinco *stents* y siete dispositivos de protección diferentes. Por lo tanto, el uso medio de cada dispositivo fluctuó entre 1,2 y 5,7 en cada centro de estudio durante cinco años. En ningún estudio se trató de emparejar el *stent* y los dispositivos de protección según lo requerido en muchos estudios contemporáneos.

Diseño estadístico e interrupción del ensayo. Ambos estudios se caracterizaron por un diseño complejo y se interrumpieron prematuramente, lo que aumenta el riesgo de error estadístico. Ambos fueron ensayos de no inferioridad. Este diseño

supone que un procedimiento es inferior a otro, y acto seguido se usan los datos para demostrar que esto es poco probable ($p < 0,05$), y por lo tanto, se supone que son equivalentes. El cálculo de la potencia es decisivo. En un ensayo de no inferioridad, el error causado por un tamaño de la muestra demasiado reducido dará lugar a una imposibilidad de demostrar la equivalencia, que se interpretará por error como la demostración de inferioridad.

En el ensayo SPACE, las asunciones y cálculos originales sugirieron que eran necesarios 1.900 pacientes (para una probabilidad del 80% de demostrar una equivalencia). Esta cifra se revisó a mitad del estudio (cuando se dispuso de los datos reales) hasta > 2.500 pacientes. La inclusión se interrumpió después de haber incluido a 1.183 pacientes cuando la probabilidad de alcanzar los objetivos del estudio era del 52% (cálculo de la potencia *post hoc*). En el ensayo EVA-3S, los cálculos iniciales sugirieron que se necesitaban 872 pacientes. Un nuevo cálculo programado en 2005 sugirió que se requerían > 4.000 pacientes. La inclusión se interrumpió después de haber incluido a 527 pacientes por razones de seguridad y de falta de utilidad, sugiriendo los autores que consideraban que nunca alcanzarían los objetivos del ensayo.

Por consiguiente, es muy posible que ambos estudios contengan un error estadístico de tipo II causado por un tamaño inadecuado de la muestra. La interpretación de ambos estudios demuestra una confusión entre el fracaso para demostrar la equivalencia y la demostración de la inferioridad.

Datos y análisis. En el ensayo SPACE se produjeron 41 acontecimientos primarios en el grupo SAC y 37 en el grupo EAC, una diferencia de 4 acontecimientos adicionales en los 599 procedimientos SAC. La importancia clínica de esto es discutible. En el momento de interrumpir el ensayo, no se había observado una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de acontecimientos primarios entre SAC y EAC (6,84% comparado con 6,34%). No obstante, el resultado no rechazaba la hipótesis nula, es decir que la SAC es inferior, y, por lo tanto, se interpretó como la falta de demostración de equivalencia, como se menciona previamente. Los acontecimientos primarios después de SAC fueron menos frecuentes en pacientes menores de 75 años de edad. El análisis de cada una de las variables primarias revela un 26% más de ictus isquémicos homolaterales en la SAC ($n = 39$) comparado con la EAC ($n = 30$). La hemorragia intracerebral fue más frecuente después de EAC ($n = 5$) que

después de SAC ($n = 1$), con una ligera disminución de la tasa de mortalidad después de EAC ($n = 5$) comparado con SAC ($n = 4$). No consideramos que estos datos justifiquen el abandono de la SAC como tratamiento de la estenosis sintomática de la carótida.

En el ensayo EVA-3S, casi el doble de pacientes presentaron ictus en el grupo EAC comparado con el grupo SAC. Se observaron cuatro veces más pacientes con oclusión contralateral en el grupo SAC comparado con el grupo EAC. Los 10 pacientes que declinaron la intervención o experimentaron un accidente vascular cerebral entre la asignación aleatoria y el tratamiento se excluyeron del análisis a los 30 días a pesar de mencionado "análisis por intención de tratar". Aunque el ensayo EVA-3S fue un estudio de no inferioridad, la serie de datos finales se analizó con comparaciones de superioridad e inferioridad. Los datos de este ensayo son muy difíciles de interpretar con confianza en el contexto de los conocimientos actuales sobre el resultado después de una intervención de la carótida. Los resultados quirúrgicos son sorprendentemente satisfactorios para pacientes sintomáticos comparado con una tasa de ictus y mortalidad del ensayo NASCET del 6,5% y una tasa de ictus del ensayo European Carotid Surgery del 7,5%. Los resultados de la implantación de un *stent* son insatisfactorios según los estándares modernos, reflejando el tipo de resultados observados 10 años atrás en el Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study. Los estudios publicados actuales sugieren que, utilizando dispositivos de protección cerebral, las tasas de acontecimientos deben fluctuar entre el 1,8 y el 5,2%⁴. Los resultados de la implantación de un *stent* de la arteria carótida plantean dudas de la experiencia de los centros y si se usó la mejor práctica clínica moderna.

Ambos estudios trataron de analizar los resultados de la SAC de acuerdo con la experiencia clínica del centro de inclusión y el uso de dispositivos de protección cerebral. En ambas series de datos, no pudieron demostrarse diferencias significativas cuando se compararon los centros de alto con los de bajo volumen o con o sin dispositivos de protección cerebral (a pesar de las pruebas contrarias de ello en los estudios publicados). Aunque los autores de ambos ensayos afirman que estos hallazgos invalidan las críticas de su estudio, muy probablemente son otro ejemplo de un error de tipo II inducido por tamaños pequeños de la muestra.

Además, en estos ensayos no se trató de estratificar a los pacientes por ningún criterio,

como las características de la placa, edad, sexo, tipo de dispositivo, lo que, hoy día, es bien conocido que afecta a los resultados de la SAC. A partir de los conocimientos y los datos actuales, es probable que estos factores produzcan un efecto significativo sobre los resultados de toda la población después de la SAC. En ambos estudios los autores aceptan que es necesario un análisis de subgrupo.

Consideramos que en la realización de ambos estudios y el modo en que se han interpretado sus resultados hay preguntas significativas sin responder. En consecuencia, en la actualidad es impensable cambiar el plan de tratamiento de la estenosis de la arteria carótida. En nuestra opinión está claro que la implantación de un *stent* de la arteria carótida requiere una organización actualizada y cirujanos con experiencia, incluida una selección cuidadosa de los pacientes. Mientras tanto, dos ensayos (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stent Trial and International Carotid Stenting Study) continúan incluyendo a

pacientes y es absolutamente necesario obtener los resultados de estas investigaciones para establecer definitivamente la seguridad y la eficacia de la implantación de un *stent* en la arteria carótida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Qureshi AI, Kirmani JF, Divani AA, Hobson RW, 2nd. Carotid angioplasty with or without stent placement versus carotid endarterectomy for treatment of carotid stenosis: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2005;56:1171-1181.
2. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
3. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-1671.
4. UK National Institute for Health and Clinical Excellence. Carotid artery stent placement for carotid stenosis. Interventional procedure guidance 191. September 2006, <http://www.nice.org.uk>.