

## Angioplastia carotídea: estado actual de los estudios clínicos en marcha

T. Cervera-Bravo, L.M. Reparaz, R. García-Pajares,  
J.M. Ligero-Ramos, J.V. Solís-García

CAROTID ANGIOPLASTY: CURRENT STATUS OF THE CLINICAL TRIALS IN PROGRESS

**Summary.** Aims. *The aim of this work is to describe the studies being carried out into carotid angioplasty and their preliminary findings, should there be any; to do so we used the literature available in high impact journals, as well as in means of diffusion with a lower impact rate, oral communications and web sites.* Development. *There are four main randomised studies currently under way, one in the United States, CREST, and three in Europe: Eva 3S (France), ICSS (international, although based in Great Britain) and SPACE (Germany and Austria).* When these studies have finished, all the findings will be combined and submitted to a meta-analysis. We also describe another series of registers which can only be interpreted correctly if the bias that could result from the industry's financial involvement in them is taken into account. Conclusions. *The randomised clinical studies currently under way are investigating cases of symptomatic carotid stenosis and the meta-analysis of their results will allow us to assign angioplasty plus carotid stents a clearer role in this group of patients within a period of five to ten years.* [ANGIOLOGÍA 2004; 56 (Supl 1): S191-206]

**Key words.** Angioplasty. Carotid endarterectomy. Carotid stent. Clinical trial. CREST. EVA 3S. ICSS. SPACE.

### Introducción

Durante la última década, la aplicación de la angioplastia más endoprótesis (*stent*) de carótida (AEC) se ha ido extendiendo como una alternativa a la endarterectomía carotídea (EC). Aunque, en principio, su utilización se limitaba a pacientes de alto riesgo, por su comorbilidad o por el antecedente de cirugías previas, no dejan de aparecer series individuales en las que se compara la AEC y la EC, tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos, jus-

tificando su práctica en los resultados de los estudios NASCET, ESCT y ACAS, que han demostrado la eficacia del tratamiento quirúrgico frente al médico en ambos grupos de pacientes. La tasa de complicaciones de la AEC ha disminuido a un 4,0%, –menos de la mitad de las complicaciones que se registran en el CAVATAS [1]– según se desprende de los 12.254 casos registrados en el registro mundial de endoprótesis en la arteria carótida. Por los resultados que se han presentado hasta la fecha en los pacien-

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Teresa Cervera Bravo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo, 46. E-28007 Madrid. E-mail: tcervera@maptel.es

© 2004, ANGIOLOGÍA

tes de alto riesgo, se observa que la AEC constituye una alternativa terapéutica a la EC con una morbilidad periprocedimental probablemente inferior a la EC [2].

Sin embargo, no debe olvidarse que el objetivo principal del tratamiento es la prevención del ictus, cuestión que debe aclararse mediante la realización de estudios aleatorizados que se han puesto en marcha en distintos puntos de la geografía universal. Hasta que no finalicen estos estudios clínicos en curso, no se podrá justificar la extensión de la aplicación de este procedimiento terapéutico. Su publicación adjudicará a la AEC su importancia real en el tratamiento de la estenosis carotídea, tanto en los pacientes de alto como de bajo riesgo.

El objetivo de este capítulo es revisar el estado actual de los principales estudios clínicos de angioplastia carotídea actualmente en desarrollo. También presentamos algunos resultados preliminares del estudio clínico que se realiza en nuestro centro, la Unidad de Patología Cerebrovascular, para comparar la angioplastia y la endarterectomía carotídea.

### Estudios en Estados Unidos

#### **CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial)**

Se trata de un estudio clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, aprobado por el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* y el *National Institute of Health* (NIH), cuyo objetivo es contrastar la eficacia relativa de la AEC con la de la EC en pacientes

sintomáticos de bajo riesgo con estenosis carotídea igual o superior al 50% [3].

#### *Medidas de desenlace clínico principales*

Se considera cualquier ictus, aparición de infarto de miocardio (IAM), muerte por cualquier causa en los primeros 30 días tras el procedimiento e ictus homolateral durante un período de seguimiento de cuatro años (definición de ictus: cuestionario positivo para AIT/ictus y confirmación por parte de un neurólogo; definición de IAM: por electrocardiograma –ECG– y cambio enzimático). Dichas variables primarias las valorará un comité ciego [4].

Secundariamente, se analizará la diferencia de eficacia de la AEC y la EC en hombres y mujeres (para lo que se requiere reclutar un mínimo del 40% de mujeres); las tasas de morbilidad periprocedimental (30 días), morbilidad posprocedimental (más de 30 días) y de mortalidad; la incidencia de reestenosis en los dos procedimientos; se tratará de identificar los subgrupos de participantes con un riesgo diferenciado en la AEC y la EC, y se calculará la calidad de vida relacionada con la salud y el coste/efectividad.

#### *Criterios de inclusión*

Se emplearán los criterios NASCET: estenosis angiográfica igual o superior al 50% en la carótida interna, sintomática en los 180 días previos (amaurosis fugaz homolateral, AIT o ictus no incapacitante). Se incluirán pacientes de ambos性, con un mínimo del 40% de mujeres.

### Criterios de exclusión

Los clínicos y anatómicos que establece el NASCET [5,6].

### Métodos

- *Evaluación de los pacientes.* A las 24 horas se hará un cuestionario de estado neurológico y a los 30 días se hará, además, un ECG y una ecografía Doppler carotídea. Cada seis meses, hasta completar los cuatro años, se realizará un breve examen físico, un cuestionario neurológico, la evaluación de factores de riesgo y una ecografía Doppler carotídea. Si el cuestionario es positivo, el neurólogo realizará una exploración.
- *Procedimiento.* La EC se puede basar sólo en el diagnóstico por ecografía Doppler. Para la AEC se requiere una angiografía. Se utiliza el *stent Acculink*® y el protector cerebral Accunet®.
- *Acreditación de los centros.* La fase de aleatorización no empezará hasta que no se haya completado una fase previa de acreditación y entrenamiento de los centros en los procedimientos endovasculares de las carótidas. Estos centros (más de 50) deben realizar más de 20 procedimientos de angioplastia carotídea y acudir a un programa de certificación.
- *Muestra.* Se ha calculado que una muestra de 2.500 pacientes será suficiente para detectar una diferencia relativa del 25-30% entre los tratamientos con una potencia del 90%. Diferencias menores se considerarán suficientemente pequeñas para asumir que los tratamientos son equivalentes.

– *Estado actual.* La fase de acreditación que empezó en diciembre de 2000. En noviembre de 2003 se habían aprobado 23 centros clínicos en Norteamérica, de los cuales 21 ya están aceptados para empezar la fase de aleatorización, 20 están completando los casos de acreditación y el resto sigue en proceso de valoración por el comité [7].

Puesta al día con 500 casos (fase de acreditación): el porcentaje de ictus/muerte a los 30 días en asintomáticos es del 2,1%; ictus/muerte a los 30 días en sintomáticos, 5%; riesgo de ictus en pacientes mayores de 80 años, 12%.

### CARESS (*Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems*)

Es una cohorte observacional que estudiará pacientes sintomáticos y asintomáticos excluidos de los criterios estrictos del CREST. Está diseñado para comparar la efectividad de la AEC con protección cerebral con la EC en controles contemporáneos.

Representa un estudio multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado, diseñado como un estudio de cohortes de equivalencia para determinar si la tasa de ictus/muerte tras AEC con protección es similar a la EC en pacientes no seleccionados o de alto riesgo, es decir, los que se encuentran habitualmente en la práctica clínica, tanto sintomáticos con estenosis iguales o superiores al 50% como asintomáticos con estenosis del 75% o mayor. El estudio se realiza en dos fases.

### *Fase I*

Ha tenido como misión determinar el número de pacientes necesarios para formular la hipótesis de que la AEC es equivalente a la EC en sus tasas de ictus y muerte por cualquier causa en los 30 días tras el procedimiento en una población heterogénea. Para ello se necesitaba una estimación fiable de esa variable principal de eficacia para la EC. En los estudios aleatorizados disponibles no se conoce ese dato por tratarse de pacientes seleccionados de bajo riesgo [8,9]. Estos datos se usarán en los cálculos en la fase II, y de esta forma se asegura una potencia adecuada en la comparación.

– *Diseño.* Se reclutan pacientes sintomáticos con estenosis a partir del 50% y asintomáticos, a partir del 75%. El tamaño de muestra calculado es de 450 pacientes, 300 en el grupo de EC y 150 en el de AEC. Se hace EC estándar, con o sin derivación temporal. En la AEC se ha empleado sólo el Monorail Wallstent® (Boston Scientific Corporation, Natick MA, USA) y la protección con GuardWire Plus® (Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, USA).

Los criterios de selección de los centros participantes son [8]: a) realizar al menos 50 EC al año en los últimos tres años con una tasa total de ictus/muerte inferior al 6%, y b) al menos 20 endoprótesis carotídeas implantadas con una tasa de complicaciones por debajo del 6%. Los resultados de los procedimientos durante el entrenamiento se incluyeron en el estudio.

Cada centro debía aportar una eva-

luación neurológica independiente de cada paciente, basal, antes del alta y a los 30 días, y una ecografía Doppler basal y a los 30 días.

Ningún centro podía reclutar más del 25% de los 450 pacientes, que se monitorizaron cada mes para asegurar una proporción entre EC y AEC de 2:1.

- *Definiciones y análisis estadístico.*
  - a) *Medidas de desenlace clínico primarias:* muerte por cualquier causa e ictus no fatal dentro de los 30 días del procedimiento.
  - b) *Medidas de desenlace clínico secundarias:* cualquier causa de muerte/ictus e IAM documentado en los 30 días tras el procedimiento. Se define el IAM como un cambio patológico de dos o más ECG consecutivos, o una CPK total igual a dos veces el límite normal con fracción MB elevada. El ictus se define como el déficit neurológico localizado que dura más de 24 horas, con o sin déficit permanente, y se establece por la valoración de un neurólogo. Posteriormente, se realizará una prueba de imagen, como resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TAC), en los casos necesarios. El centro de monitorización y recogida de datos revisa los resultados clínicos y de imagen.
- Se ha utilizado el test de Kaplan-Meier para estimar los resultados primarios y secundarios a los 30 días y el test *log-rank* para comparar las tasas de acontecimientos primarios y secundarios. Se estableció que había diferencia significativa con  $p < 0,05$ .

– *Resultados* [9]. Participaron 14 centros clínicos en EE. UU. entre abril de 2001 y diciembre de 2002. Se han reclutado 439 pacientes (98% del total proyectado), 287 para EC y 152 para ACS (proporción 1,8:1,0). El número medio de pacientes por centro es de 14 para EC (1-74) y 11 para ACS (0-42), de los que 42 (10%), 33 de EC y 9 de ACS abandonaron antes del tratamiento. Quedaron, pues, 397 pacientes, con 247 varones y una edad media de 71 años (44-89), 254 con EC (89% de los reclutados) y 143 con ACS (94% de los reclutados). No hay diferencia entre los grupos en los datos demográficos basales y las características de la lesión. El 68% era asintomático. Más del 90% tenía una estenosis mayor del 75%. No había diferencias significativas en los factores de riesgo basales y la comorbilidad entre los grupos, excepto por la mayor frecuencia de historia previa de EC en el grupo de ACS (30% frente al 11%,  $p < 0,0001$ ) y la mayor frecuencia de historia de endoprótesis previa (6%) en el grupo de ACS frente a la EC (0%;  $p = 0,0002$ ).

– *Resultados del tratamiento*

a) *EC en 254 pacientes*: cinco ictus intrahospitalarios (tres en el mismo día y dos en el primer día posoperatorio; un ictus a los siete días, tras el alta que con los anteriores, supone una tasa de ictus a los 30 días del 2,4%). Un paciente con ictus murió a los 24 días (0,4%). La tasa combinada ictus/muerte a los 30 días es del 2,4% (6/254). Dos pacientes sufrieron IAM

en el primer día postoperatorio. La estancia media hospitalaria fue de  $2,3 \pm 4$  días.

b) *AEC en 143 pacientes*: Un 45% de los procedimientos lo han realizado cirujanos vasculares; el 44%, cardiólogos intervencionistas; el 6%, neurocirujanos, y el 4%, radiólogos intervencionistas. Se trajeron con éxito 138 pacientes (96%), y el resto se desecharon por no confirmarse el grado de estenosis o no poder acceder a la carótida por dificultades anatómicas. Dos angioplastias se realizaron sin protección por no poder introducir el sistema.

Quedan 136 que cumplen el protocolo (95%). La tasa de ictus a los 30 días ha sido del 2,1% (uno inmediato y dos tardíos, a los 13 y 14 días), y la tasa combinada de ictus/muerte, del 2,1% (fallecimientos e infartos: 0%). La estancia hospitalaria media fue de  $1,7 \pm 2$  días.

No existen, por tanto, diferencias significativas ni en la estancia media ( $p = 0,136$ ) ni en acontecimientos adversos graves entre los grupos de tratamiento: en el resultado de desenlaces primarios, ambas tienen el 2% (2,4% EC y 2,1% ACS;  $p = 0,8502$ ), y en el resultado de desenlaces secundarios, el 3% en EC y el 2% en ACS ( $p = 0,5998$ ).

## *Fase II*

Esta fase, que está comenzando, proporcionará la oportunidad de incluir y valorar nuevas endoprótesis o modificaciones de la tecnología de las actuales. Estos dispositivos se seleccionarán

‘al azar’ en cada centro. Con base en la fase I, y considerando que el ‘desgaste’ de pacientes no excederá del 25% en los cuatro años planeados para el estudio fundamental de fase II, el tamaño total de muestra será de 3.000 pacientes (con una inversión de las ratios: 2.000 para la ACS y 1.000 para la EC). Con esto se conseguirá el número efectivo de 2.250 pacientes (1.500 ACS, 750 EC), tras tener en cuenta las pérdidas en el seguimiento. Este tamaño será suficiente para proporcionar al menos una potencia del 80% y una ‘ratio’ de al menos 1,25 o mayor, dependiendo de la tasa de ictus a los cuatro años.

El seguimiento se hará durante 48 meses, mediante evaluación por un neurólogo y ecografía Doppler.

### Estudios europeos

Cuando finalicen, se realizará un metanálisis conjunto de sus resultados [10].

#### **ICSS (International Carotid Stenting Study – Cavatas 2)**

Es un estudio internacional ([www.cavatas.com](http://www.cavatas.com)), multicéntrico, aleatorizado, abierto, prospectivo, que evalúa la angioplastia carotídea con endoprótesis primaria en pacientes con patología carotídea sintomática en comparación con la endarterectomía. El estudio espera confirmar la hipótesis de que la endoprótesis carotídea y la endarterectomía son equivalentes en cuanto a riesgo de ictus mayor y muerte, lo que da relevancia en la elección del procedimiento a realizar, a la menor morbilidad, como la

afectación de nervios periféricos, así como a la calidad de vida, medida según el cuestionario EQ5D.

#### *Criterios de inclusión*

Inicialmente se requería una estenosis de al menos un 70% de la carótida interna o la bifurcación carotídea –medido según el método de la carótida común ( $100 \times [1 - A/C]$ ), donde A es la máxima estenosis y C es el diámetro de la carótida común por debajo del bulbo, donde sus paredes sean paralelas), o su equivalente mediante ecografía Doppler. A partir de octubre de 2003 el grado de estenosis se fija en el 50%, siguiendo los criterios NASCET, según indica el comité, reflejando la práctica actualmente generalizada en el tratamiento de las estenosis.

Los síntomas deben haber ocurrido en los 12 meses previos a la asignación aleatoria. Se recomienda que el tiempo sea menor de seis meses, pero se aceptan de seis a 12 meses si los investigadores consideran indicado el tratamiento. Deben ser mayores de 40 años, sin límite de edad superior. Los pacientes sólo deberán ser aleatorizados si el investigador no está seguro de cuál de los tratamientos es mejor para el paciente en ese momento.

#### *Criterios de exclusión*

A los criterios habituales de pacientes no susceptibles de tratamiento endovascular por cuestiones anatómicas, de tratamiento quirúrgico por cuestiones médicas o la pseudoclusión, se le añaden durante el seguimiento del estudio las siguientes: enfermedad no ateromatosa, arteria pre-

viamente tratada e indicación de cirugía mayor durante el mes siguiente al tratamiento de la carótida, especialmente cirugía de revascularización coronaria.

#### *Tamaño de la muestra*

En un principio, se esperaba reclutar 2.000 pacientes a lo largo de seis años. Actualmente, dicho número se ha reducido a 1.500.

#### *Métodos*

En la AEC no se predetermina el tipo de endoprótesis a utilizar, ni el uso o no de protección cerebral y el tipo de la misma, lo que permitirá incorporar al estudio nuevos diseños de endoprótesis, filtros o dispositivos de protección, siempre que el Comité Directivo los apruebe. Virtualmente, todos los pacientes requerirán predilatación antes de la liberación de la endoprótesis, con la idea de minimizar la carga embólica que causaría el paso de la endoprótesis por la estenosis, así como dilatación posterior para fijarla a las paredes arteriales.

En la endarterectomía es elección del cirujano la utilización o no de derivación temporal o parche, así como la realización de endarterectomía por eversión.

La variable principal de eficacia será la diferencia de supervivencia libre de ictus en pacientes con estenosis sintomáticas graves, comparando la cirugía con la endoprótesis. Como desenlaces secundarios, se analizarán las diferencias de morbilidad y mortalidad a los 30 días, los hematomas o la afectación de los nervios craneales en relación con el tratamiento, el porcentaje de reestenosis sintomáticas y asintomáticas de la endoprótesis frente

a la endarterectomía, las diferencias de ictus incapacitante ipsilaterales o en cualquier otro territorio en ambos procedimientos, el coste/efectividad y la calidad de vida.

#### *Terapia antiagregante plaquetaria*

Se está realizando un estudio piloto en uno de los centros para determinar la seguridad de la combinación de clopidogrel y aspirina antes de la introducción de la endoprótesis y durante los 30 días posteriores. Actualmente, se acepta la terapia prescrita de acuerdo con la práctica estándar de cada centro.

#### *Seguimiento*

Un neurólogo evaluará a los pacientes durante los 30 días del tratamiento, a los seis meses y anualmente. La permeabilidad de la carótida en el seguimiento se evaluará mediante ecografía Doppler a los 30 días y anualmente. Sólo se tratarán las reestenosis con cirugía o angioplastia si se desarrollan nuevos síntomas.

#### *Estado actual*

La fecha de inicio ha sido mayo de 2001. En agosto de 2003 había 19 centros inscritos en el estudio y 169 pacientes aleatorizados. La próxima reunión de investigadores será en julio de 2004.

#### **EVA-3S (*Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Severe Symptomatic Carotid Stenosis*)**

En Francia no está autorizada la práctica de la angioplastia carotídea rutinaria en las lesiones ateromatosas y el sistema sanitario no reembolsa los gastos, salvo

en estudios clínicos que cuenten con la aprobación de un comité ético. Por eso se ha puesto en marcha este estudio. Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo, aleatorizado, simple ciego (URL: [www.strokecenter.org/trials](http://www.strokecenter.org/trials)).

Pretende verificar la seguridad y los beneficios a largo plazo de la angioplastia comparada con la endarterectomía, en pacientes con estenosis carotídea mayor o igual al 70% (según los criterios NASCET) sintomática, de etiología arterioesclerosa, susceptible de ser tratada mediante ambas técnicas y con síntomas recientes (menos de cuatro meses).

### *Métodos*

La AEC se realiza con cualquier endoprótesis o método de protección cerebral que el comité haya aprobado, y siempre que se haya utilizado al menos en dos pacientes antes de entrar en el estudio. El paciente se antiagrega con aspirina (100 a 300 mg) y ticlopidina o clopidogrel desde tres días antes hasta un mes después del procedimiento [11]. No se predetermina la técnica para la EC. Un neurólogo evaluará a los pacientes al mes y cada seis meses durante dos a cuatro años.

El estudio ha comenzado en octubre de 2000 y pretende incluir 900 pacientes, de los que lleva una tercera parte. Las medidas de desenlace clínico principales incluirán cualquier ictus o muerte en los 30 primeros días y cualquier ictus ipsilateral durante el seguimiento de 2-4 años. Secundariamente, se evaluará la incidencia de IAM, ictus transitorios, afectación de nervios periféricos o cualquier otra complicación

local, incidencia de reestenosis (medida por ecografía Doppler), integridad de la endoprótesis (controlada con radiografía del cuello), estancia hospitalaria y estado funcional al final del estudio.

### *Estado actual*

El análisis intermedio se ha realizado sobre 137 pacientes con una edad media de 68 años. Los síntomas fueron de AIT en el 47% de los casos y de ictus establecido en el 53%. El grado medio de estenosis ha sido del 83,5%. No se han encontrado diferencias significativas de morbilidad y mortalidad, lo que ha permitido al comité de seguridad dar la autorización para continuar el estudio.

Sobre los primeros 80 pacientes asignados a la AEC se ha observado que los dispositivos de protección cerebral ofrecen una reducción de los episodios neurológicos, particularmente de ictus establecidos ( $p = 0,012$ ). La incidencia de cualquier ictus a los 30 días ha sido tres veces superior para la AEC sin protección [11]. El comité de seguridad ha obligado, por tanto, a partir de enero de 2003, a utilizar estos dispositivos en todos los pacientes, aunque el límite inferior del intervalo de confianza es compatible con 'sin diferencia' y aunque el estudio no está diseñado para comparar aleatorizadamente la AEC con o sin protección.

### **SPACE (Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery vs. Endarterectomy)**

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, que empezó

en marzo de 2001. Se realiza en Alemania y Austria y ha reclutado más de 500 pacientes, de los 1.900 que proyecta incluir en 40 centros. Se espera realizar un análisis preliminar con 450 pacientes por grupo o a los tres años, según lo que se alcance primero.

El objetivo de este estudio es determinar la equivalencia de la AEC y la EC respecto al ictus ipsilateral, la reestenosis y el éxito técnico en los pacientes con AIT o ictus establecido no incapacitante atribuible a estenosis carotídea grave.

#### *Criterios de inclusión*

- Estenosis carotídea sintomática de alto grado (del 70% o superior ECST o igual o superior al 50% NASCET o superior al 70% mediante ecografía Doppler). Los síntomas, AIT o ictus establecidos leves, deben haber aparecido no más allá de 180 días antes de la aleatorización.
- Edad: mayores de 50 años.

#### *Criterios de exclusión*

Son los siguientes: hemorragia intracranal en los 90 días previos; malformaciones arteriovenosas o aneurismas; comorbilidad que limite la esperanza de vida a menos de dos años; coagulopatía o contraindicación para la administración de heparina, ASA, clopidogrel o medios de contraste; estenosis por disección de la carótida común o interna; estenosis consecutiva a angioplastia o endarterectomía previa; estenosis por radiación, displasia fibromuscular, trombosis endovascular o estenosis en tandem cuando la estenosis distal es la más grave; otras intervenciones quirúrgicas previstas a corto plazo, y

otras condiciones de comorbilidad que en opinión del investigador puedan interferir con el estudio.

#### *Medidas de desenlace clínico principales*

Ictus ipsilateral o muerte a los 30 días de la intervención. Se excluyen AIT.

#### *Medidas de desenlace clínico secundarias*

Ictus ipsilateral o muerte de causa vascular a los dos años; reestenosis de al menos el 70% por ecografía Doppler o del 70% según los criterios ECST o de al menos el 50% según los criterios NASCET a los 6, 12 o 24 meses de la designación aleatoria; fracaso del procedimiento, acontecimientos no deseados, oclusión o reestenosis a los siete y 30 días de la intención del tratamiento, e infarto o muerte a los 30 días del procedimiento y a los 24 meses.

#### *Otros estudios en marcha*

Todos son registros multicéntricos patrocinados por la industria y diseñados para evaluar las AEC y los dispositivos de protección cerebral en pacientes de alto riesgo quirúrgico.

#### ***SHELTER (Stenting of High Risk patients Extracranial Lesions Trial with Emboli Removal)***

Estudio patrocinado por Boston Scientific utilizando el Wallstent carotídeo y el Percusurge® como sistema de protección de embolización cerebral. Se ha interrumpido recientemente [12-15].

### **BEACH (Boston Scientific EPI Carotid Stenting Trial for High Risk Surgical Patients)**

Estudio patrocinado por Boston Scientific, incluye pacientes de alto riesgo quirúrgico de 40 centros, con un total de 776 pacientes. Es el sucesor del SHELTER y utiliza el Wallstent carotídeo y el filtro EPI como sistema de protección de embolización cerebral. Se ha finalizado la fase de inclusión de pacientes y se esperan sus resultados para el año 2005 [2,13-16].

### **CABERNET (Carotid Artery Revascularization using Boston Scientific EPI Filter Wire EX and Endotex NexStent)**

Registro patrocinado por Boston Scientific y EndoTex sobre 400 pacientes de alto riesgo quirúrgico, utilizando la endoprótesis EndoTex NexStent® y el sistema de protección de embolización cerebral EPI Filterwire® [13-16].

### **Nuestra experiencia**

La Unidad de Patología Cerebrovascular se formó hace unos 15 años con el propósito de analizar los resultados del tratamiento de la estenosis carotídea en la prevención de los accidentes isquémicos, elaborar protocolos de actuación y discutir las indicaciones y los casos clínicos en las sesiones semanales. Está constituida por neurólogos, neurorradiólogos y cirujanos vasculares. Se realizaban 40-45 endarterectomías carotídeas anuales hasta 1999, entre cuatro cirujanos, y entre 1995-1999 un total de 54 angioplastias carotídeas en los pa-

cientes que eran malos candidatos para EC quirúrgica (cuellos radiados, estenosis cervical alta, estenosis intracerebral asociada, etc.).

### **Objetivos**

Desde enero de 2000 estamos realizando un ensayo clínico en fase IV, con la aprobación del Comité de Ética del Hospital, el consentimiento informado de los pacientes y asignación sistemática de los casos, para determinar la eficacia de la angioplastia con endoprótesis en la prevención del ictus, así como su morbimortalidad, y comparar sus resultados con la cirugía carotídea.

### **Pacientes y métodos**

Desde el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2003 se han tratado 203 estenosis carotídeas en 181 pacientes. Los casos se dividen en tres grupos: a) pacientes seleccionados directamente para cirugía, 42 (20,78%); b) pacientes seleccionados directamente para angioplastia, 57 (28,10%), y c) pacientes con asignación sistemática para cirugía –52 (25,61%)– o angioplastia –52 (25,61%)–.

Las indicaciones para seleccionar directamente el tratamiento quirúrgico en una estenosis carotídea son: sospecha de hemorragia intraplaca o de trombo intraluminal, dificultad de acceso por la presencia de bucles, estenosis subocclusiva extrema u otras causas que impidan acceder a la bifurcación carotídea por vía endovascular, ausencia de acceso femoral o la elección del propio paciente.

Se selecciona una estenosis carotídea directamente para el tratamiento endovascular si se trata de una estenosis cervi-

**Tabla I.** Morbimortalidad perioperatoria.

|                      | Tratamiento quirúrgico | Tratamiento endovascular |
|----------------------|------------------------|--------------------------|
| Mortalidad           | 2                      | 1                        |
| Ictus discapacitante | 1                      | 1                        |
| Total                | 3/94 = 3,19%           | 2/109 = 1,83%            |

**Tabla II.** Otras complicaciones.

|                                     | Tratamiento quirúrgico | Tratamiento endovascular |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Accidente isquémico transitorio     | 4 (4,24%)              | 6 (5,5%)                 |
| Cardiopatía isquémica               | 4 (4,24%)              | 1 (0,91%)                |
| Trastornos hemodinámicos            | 11 (11,66%)            | 48 (44%)                 |
| Disección carotídea                 | –                      | 4 (3,64%)                |
| Lesión de pares craneales           | 11 (11,66%)            | –                        |
| Hematoma cervical                   | 4 (4,24%)              | –                        |
| Hematoma inguinal                   | –                      | 3 (2,75%)                |
| Infección de la herida              | 2 (2,12%)              | –                        |
| Estenosis residual postintervención | 3 (3,18%) <sup>a</sup> | 27 (24,77%) <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> Diagnosticada con ecografía Doppler; <sup>b</sup> Diagnosticada con arteriografía.

cal alta, una estenosis posradiación cervical, una reestenosis de una EC quirúrgica en un paciente con alto riesgo quirúrgico o por elección del propio paciente. El resto de los pacientes se asignan sistemáticamente a ambos grupos.

Se hace un seguimiento clínico y con estudio mediante ecografía Doppler al alta, a los tres, seis y doce meses del procedimiento, con posteriores revisiones anuales. En el grupo de AEC se realiza un estudio arteriográfico al año del tratamiento.

## Resultados

No hay diferencias en los datos demográficos y factores de riesgo de los grupos endovascular y quirúrgico salvo el caso de la oclusión de la carótida contralateral, en el 7% de las EC y en el 12% en el tratamiento endovascular.

### Resultados del tratamiento endovascular

Se trataron 109 estenosis carotídeas, de las que un 61,5% eran sintomáticas. El tratamiento no pudo realizarse en seis pacientes y uno de ellos falleció y se asignó al grupo de endovascular por la ‘intención de tratar’. El procedimiento endovascular que se empleó fue en cuatro casos angioplastia simple, en 81 casos AEC con endoprótesis autoexpandible y en 24 casos AEC con dispositivo de protección cerebral.

La mortalidad a los 30 días y las complicaciones mayores fueron un paciente con ictus discapacitante y un paciente fallecido, aunque, como ya se ha comentado, no llegó a realizarse la angioplastia (Tabla I).

Como complicaciones perioperatorias menores (Tabla II), destaca la presencia de trastornos hemodinámicos en 48 casos, con bradicardia en 44 casos, grave en 16 de ellos, hipotensión en 14, asistolia en nueve casos, con una duración media de 5,5 segundos, y síntomas vegetativos menores. También hay que señalar seis pacientes con AIT y un infarto de miocardio no fatal, así como destacar la presencia de cuatro disecciones carotídeas, como complicaciones de la técnica, que se trataron mediante una nueva endoprótesis.

Se detectó estenosis residual leve (0-49%) en 26 pacientes, y moderada (50-69%), en un paciente.

En el seguimiento clínico, con una media de 28,9 meses (intervalo de 1 a 47), se han registrado tres pacientes fallecidos por causa no relacionada con la enfermedad y dos episodios neurológicos no ipsilaterales (Tabla III). Como complicación excepcional, a los ocho meses de la implantación de la endoprótesis se produjo un pseudoaneurisma de carótida que obligó a su ligadura, por la persistencia de la infección después de tres intervenciones. Sufrió un ictus a los cuatro días de la ligadura, pese a que se realizó una prueba de tolerancia a la oclusión carotídea, que fue negativa. Se ha atribuido el origen de la infección a una bacteriemia a los dos meses del tratamiento inicial.

En las arteriografías de control, que se realizaron al año de la intervención, se apreció reestenosis superior al 50% en nueve pacientes e hiperplasia intimal moderada con reestenosis menor del 50% en 15 casos. Asimismo, se apreció la oclusión total de la carótida en un paciente sin manifestaciones clínicas asociadas. En los controles con ecografía Doppler se apreció la reestenosis en un período medio de 8,2 meses (intervalo de seis a 12 meses) y en tres casos se informaba de estenosis grave que luego no se confirmó en la arteriografía. En cinco de los nueve pacientes con reestenosis superior al 50% se realizó una nueva angioplastia, tres se mantienen con tratamiento médico y uno falleció durante el seguimiento por un proceso neoplásico.

**Tabla III.** Complicaciones en el seguimiento.

|                                 | Tratamiento quirúrgico | Tratamiento endovascular |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Accidente isquémico transitorio | 1 (1,06%)              | 0                        |
| Ictus discapacitante            | 0                      | 1 (0,91%)                |
| Reestenosis superior al 50%     | 3 (3,18%)              | 9 (8,25%)                |
| Reestenosis superior al 50%     | —                      | 15 (13,65%)              |
| Oclusión carotídea              | 1 (1,06%)              | 2 (1,82%)                |
| Reintervención                  | 1 (1,06%)              | 4 (3,64%)                |

## Resultados del tratamiento quirúrgico

Se intervinieron 94 pacientes, de los que el 58% era sintomático. No se pudo realizar la cirugía en un paciente, que recibió tratamiento médico.

Las complicaciones mayores, incluida la mortalidad a los 30 días y el ictus, representan el 2,12%. Fallecieron dos pacientes, uno por IAM a los cuatro días de la intervención y otro por un síndrome de reperfusión cerebral a los 17 días de la intervención.

Dentro de las complicaciones menores destacan cuatro casos de cardiopatía isquémica con tres infartos no fatales, cuatro casos de AIT, 11 con trastornos hemodinámicos y otras complicaciones. Todas ellas se reflejan en la tabla III, en la que se comparan con las del grupo de endovascular.

Después del tratamiento quirúrgico se objetivó estenosis residual en tres casos, todos ellos leves.

Durante el seguimiento (Tabla III), con un tiempo medio de 29,2 meses (intervalo de 1 a 46) se ha producido un

AIT ipsilateral, y se comprobó mediante ecografía Doppler el normal funcionamiento de la endarterectomía.

La tasa de reestenosis a largo plazo, secundaria a la hiperplasia íntimal, es de tres casos en el primer año y no se han registrado nuevos casos en años posteriores. Un paciente requirió angioplastia y endoprótesis para su tratamiento.

### Discusión

El uso rutinario de la endoprótesis previene la aparición del ictus relacionado con el procedimiento: se minimiza el tamaño de las partículas potencialmente embolígenas y disminuye el riesgo de disección y de oclusión carotídea. Todos los estudios actuales utilizan endoprótesis rutinariamente, lo que los diferencia de estudios previos como el CAVATAS 1, en el que sólo se utilizó endoprótesis en el 26% de los pacientes [1] y como procedimiento secundario. Hoy día no existen sistemas de endoprótesis carotídeas aprobadas por la FDA para un uso clínico amplio, sino sólo para las indicaciones aprobadas por el consenso [17] y dentro de estudios clínicos protocolizados, lo que ha generado la amplia participación de los centros en dichos estudios. El desarrollo incesante de la industria en la generación de dispositivos hace que los estudios se queden obsoletos en sus inicios y supone un riesgo de los estudios aleatorizados, lo que justifica la práctica de los registros y estudios observacionales. Otro importante sesgo de los estudios aleatorizados es la exclusión de la aleatorización de los pacientes

que los investigadores consideren que se beneficiarán de uno u otro tratamiento. En nuestra experiencia, esto supone casi un 49% de los pacientes tratados, es decir, que casi la mitad de los pacientes tratados en la práctica habitual se excluyen del estudio aleatorizado. El escaso número de pacientes de nuestra serie nos ha obligado por el momento a presentar los resultados de forma global; nuestra intención en el futuro es analizar los resultados por subgrupos.

Los investigadores del CARESS justifican los estudios observacionales por incluir pacientes que los rigurosos criterios de inclusión rechazan para los estudios aleatorizados, con lo que se desvían de las poblaciones que se tratan habitualmente en la clínica [9]. Sorprende en este registro de pacientes de alto riesgo la baja tasa de ictus/muerte que se consiguen en cada rama del estudio, aunque no hay que olvidar que no se contabilizan los AIT.

La utilización rutinaria de métodos de protección cerebral continúa siendo polémica, pese a las evidencias crecientes de su utilidad, por el riesgo inherente de su colocación. Se ha publicado una tasa de infartos, fundamentalmente silentes, del 25% en AEC con neuroprotección cuando se estudia mediante RM por difusión [18]. Una revisión sistemática de los estudios observacionales indican que el número de ictus y muerte a los 30 días en pacientes sintomáticos y asintomáticos es del 1,8% en 896 pacientes tratados con protección cerebral, comparado con el 5,5% en 2.537 pacientes tratados sin ella [19]. Pese a esos resultados y los preliminares del EVA-3S, varios investigadores

han cuestionado la medida que ha adoptado el comité de seguridad del EVA-3S de introducir dispositivos de protección cerebral en todos los pacientes [11], por la falta de evidencias de los beneficios de la protección cerebral en algunos registros [20]. En el comentario editorial al mencionado artículo [11], Forsting rechaza la necesidad de esa medida en ausencia de mayores evidencias, alegando que muchos de los ictus que se contabilizan en los pacientes que se tratan sin protección no ocurren durante el procedimiento, sino en los primeros 30 días, y eso no puede ser achacable al uso de protección cerebral. Sin embargo, aunque a los microembolismos silentes se les ha atribuido poca relevancia clínica, no se puede descartar que un ictus tardío sea el resultado de la progresión de un ictus silente que haya ocurrido durante el procedimiento. Para delimitar la importancia real de estos microembolismos, se está llevando a cabo un estudio observacional en Maryland que correlaciona los hallazgos de infarto cerebral mediante el uso de RM y la repercusión clínica mediante la exploración de un neurólogo, especializado en patología cerebrovascular, para la detección de posibles déficit clínicos que de otra forma pasarían desapercibidos —*Magnetic Resonance Imaging to Investigate Silent Strokes During Neck and Skull*

*Angioplasty*; este estudio lo patrocina el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS)—. Hay varios estudios en curso que intentarán en el futuro resolver esta polémica, como el que está realizando el Servicio de Neurocirugía de la Universidad de Pittsburgh, que compara la AEC con y sin sistema de protección distal en pacientes con estenosis de carótida común o interna superior al 70%, sintomáticos o asintomáticos y considerados de alto riesgo para la EC (Pittsburgh University Web).

## Conclusiones

Los registros analizados y en curso que incluyen pacientes asintomáticos de alto riesgo basan la indicación del tratamiento invasivo en los resultados de estudios de pacientes asintomáticos seleccionados.

No hemos encontrado ningún estudio clínico en marcha que compare el tratamiento invasivo con el tratamiento médico en los pacientes asintomáticos de alto riesgo.

Los estudios clínicos aleatorizados en curso se están realizando en estenosis carotídeas sintomáticas, y el metanálisis de todos ellos permitirá en un plazo de cinco a 10 años adjudicar a la AEC un papel definido en este grupo de pacientes.

## Bibliografía

1. Brown MM, Bladin CF, Goodman MA, Grahovic S, Malm J, Chamorro A, et al. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study. (CAVATAS): a randomized trial. Lancet 2001; 357: 1729-37.
2. Wholey MH, Wholey M. Current status in cervical carotid artery stent placement. Cardiovasc Surg 2003; 44: 331-9.
3. Hobson RW II. Rationale and status of randomized controlled clinical trials in carotid artery stenting. Semin Vasc Surg 2003; 16: 311-6.
4. Hobson RW II. Update on the Carotid Re-

- vascularization Endarterectomy versus Stent Trial (CREST) protocol. *J Am Coll Surg* 2002; 194 (Suppl 1): S9-14.
5. Roubin GS, Hobson RW II, White R, Diethrich EB, Forgarty TJ, Wholey M, et al. CREST and CARESS to evaluate carotid stenting: time to get to work! *J. Endovasc Ther* 2001; 8: 107-10.
  6. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB et al, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-25.
  7. Hobson RW II. Carotid endarterectomy vs stenting: update on CREST. 30<sup>th</sup> Global Vascular Endovascular Issues Techniques Horizons (Veith Symposium). New York, november 2003.
  8. CARESS Steering Committee. Carotid Revascularization with Endarterectomy or Stenting Systems (CARESS): investigator selection. *J Endovasc Ther* 2001; 8: 547-9.
  9. CARESS Steering Committee. Carotid Revascularization with Endarterectomy or Stenting Systems (CARESS): phase I, clinical trial. *J Endovasc Ther* 2003; 10: 1021-30.
  10. Ringleb P, Kunze A, Allenberg JR, Hennerici M, Jansen O, Maurer PC, et al. Evaluation of stent. Protected angioplasty for therapy of symptomatic stenoses of the carotid artery. SPACE and other randomized trials. *Neurology* 2003; 74: 482-8.
  11. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, EVA-3S Investigators. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from Endarterectomy Versus An-
  - gioplasty in Patients with Symptomatic severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke* 2004, 35: 18-21.
  12. Lin PH, Bush RL, Lumsden AB. Carotid artery stenting: current status and future directions. *Vasc Endovasc Surg* 2003; 37: 315-22.
  13. Wholey MH, Jarmolowski CR, Wholey M. Carotid artery stent placement -ready for prime time? *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 1-10.
  14. Yadav J. A review of current carotid artery stent trials. *Endovascular Today* 2002; 1: 36-7.
  15. Kilaru S, Lee TY, Bush HL. Endarterectomy vs stent angioplasty: what is the optimal treatment of carotid stenosis? *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 366-71.
  16. Taylor S, Alcocer F, Jordan WD. Controversies in carotid stenting. *Vasc Endovasc Surg* 2003; 37: 79-87.
  17. Veith FJ, Amor M, Ohki T, Beebe HG, Bell PR, Bolia A, et al. Current status of carotid bifurcation angioplasty and stenting based on a consensus of opinion leaders. *J Vasc Surg* 2001; 33: 111-6.
  18. Schluter M, Tubler T, Steffens JC, Mathey DG, Schofer J. Focal ischemia of the brain after neuroprotected carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1014-6.
  19. Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 2003; 34: 813-9.
  20. Results of RISC Registry, presented by Moschirli S et al. 23rd congress of the European Society of Cardiology. Sophia Antipolis, France, October 2001.

#### ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA: ESTADO ACTUAL DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS EN MARCHA

**Resumen.** Objetivo. Describir los estudios en curso sobre la angioplastia carotídea y sus resultados preliminares, en caso de haberlos, mediante la bibliografía disponible en revistas con un alto índice de impacto, así como en medios de difusión de menor impacto, comunicaciones orales y páginas web. Desarrollo. Hay cuatro estudios principales aleatorizados en curso: CREST, en Estados Unidos, y en Europa, EVA 3S (Francia), ICSS (internacional, con centro en Gran Bretaña) y SPACE (Alemania y Austria), al

#### ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA: ESTADO ACTUAL DOS ESTUDOS CLÍNICOS EM CURSO

**Resumo.** Objectivo. Descrever os estudos em curso sobre angioplastia carotídea e seus resultados preliminares, caso existam, mediante bibliografia disponível em revistas de elevado factor de impacto, assim como nos meios de difusão de menor impacto, comunicações orais e páginas web. Desenvolvimento. Existem quatro estudos principais aleatorizados em curso: CREST nos Estados Unidos e, na Europa, EVA 3S (França), ICSS (internacional, com centro no Reino Unido), e SPACE (Alemanha e Áustria), no final dos

final de los cuales se realizará un metanálisis combinando sus resultados. También se describen otra serie de registros para cuya interpretación hay que tener en cuenta el sesgo que podría suponer el patrocinio de la industria en todos ellos. Conclusiones. Los estudios clínicos aleatorizados en marcha se están realizando en estenosis carotídeas sintomáticas, cuyo metanálisis permitirá, en un plazo de cinco a 10 años, adjudicar a la angioplastia más endoprótesis de carótida un papel definido en este grupo de pacientes. [ANGIOLOGÍA 2004; 56 (Supl 1): S191-206]

**Palabras clave.** Angioplastia. CREST. Endarterectomía carotídea. Endoprótesis carotídea. Ensayo clínico. EVA 3S. ICSS. SPACE.

quais se realizará uma meta-análise que combinará os resultados de cada um. Também se descreve outra série de registo para cuja interpretação deve-se ter em conta a desconfiança que poderia supor o patrocínio da indústria em todos eles. Conclusões. Os estudos clínicos aleatorizados em curso estão a ser realizados em estenoses carotídeas sintomáticas, cuja meta-análise permitirá num prazo de cinco a 10 anos adjudicar a angioplastia com endopróteses da carótida um papel definido neste grupo de doentes. [ANGIOLOGÍA 2004; 56 (Supl 1): S191-206]

**Palavras chave.** Angioplastia. CREST. Endarterectomia carotídea. Endoprótese carotídea. Ensaio clínico. EVA3S. ICSS. SPACE.