

Diagnóstico y tratamiento de la estenosis carotídea – Revisión Bibliográfica

Diagnosis and treatment of carotid stenosis – Literature review

Fabián Darío Arias Rodríguez

fabiandariomed@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9420-4738>
Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Ecuador

Carlos Alfredo Cantos Zambrano

cacz_1993@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-9344-163X>
SEMEDIC, Ecuador

Santiago Jurado Llosa

santiagojuradollosa@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2749-666X>
Universidad Central del Ecuador, Ecuador

Nicole Stephanie Balcazar Pineda

nicolebalcazar2@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-5328-8426>
Universidad Central del Ecuador, Ecuador

Helen Jaqueline Villavicencio Onofa

helen24jake@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4857-3022>
Universidad Central del Ecuador, Ecuador

Karla Elizabeth Escobar Bustamante

karlitaescobar08@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5871-4100>
Universidad Central del Ecuador, Ecuador

RESUMEN

La estenosis de la arteria carótida es una enfermedad aterosclerótica que afecta a las arterias carótidas extracraneales. El control mejorado de la presión arterial, las campañas de prohibición de fumar y el uso generalizado de estatinas han reducido el riesgo de infarto cerebral. Esta revisión busca detallar la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y manejo de la estenosis carotídea. Se utilizaron diferentes fuentes bibliográficas obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Trip®, Scopus y Google Scholar, a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: "Carotid stenosis, atherosclerosis, endarterectomy, stroke. Se tomaron en consideración revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y meta-análisis desde el año 2008. Se escogieron 48 fuentes bibliográficas para la realización de este artículo de revisión, se tomaron en consideración las fuentes publicadas desde el año 2008 debido a que no existe gran cantidad de evidencia acerca de los apartados que pretende determinar esta revisión. El resultado más temido de la aterosclerosis carotídea es el accidente cerebrovascular isquémico. La aterosclerosis carotídea asintomática también es un marcador de mayor riesgo de infarto de miocardio y muerte vascular. La angioplastia y colocación de stent en la arteria carótida y la endarterectomía carotídea brindan resultados similares a largo plazo para pacientes con enfermedad oclusiva carotídea, pero el riesgo periprocedimiento de accidente cerebrovascular y muerte es mayor con la colocación de stent en la arteria carótida transfemoral en comparación con la endarterectomía carotídea. El riesgo periprocedimiento puede ser menor para la revascularización de la arteria transcarótida.

Palabras clave: estenosis carotídea, aterosclerosis, riesgo cardiovascular, endarterectomía, accidente cerebrovascular.

ABSTRACT

Carotid artery stenosis is an atherosclerotic disease that affects the extracranial carotid arteries. Improved blood pressure control, smoking ban campaigns, and widespread use of statins have reduced the risk of stroke. This article seeks to detail the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of carotid stenosis. This review seeks to detail the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of carotid stenosis. Different bibliographic sources obtained from search engines such as PubMed®, Trip®, Scopus and Google Scholar were used, through the following keywords and MeSH terms: "Carotid stenosis, atherosclerosis, endarterectomy, cerebrovascular. Literature reviews, systematic reviews, clinical trials and meta-analyses since 2008 were taken into consideration. 48 bibliographic sources were chosen to carry out this review article. Sources published since 2008 were taken into consideration because there is not a large amount of evidence about the sections that this review aims to determine. The most feared outcome of carotid atherosclerosis is ischemic stroke. Asymptomatic carotid atherosclerosis is also a marker of increased risk of myocardial infarction and vascular death. Carotid artery angioplasty and stenting and carotid endarterectomy provide similar long-term outcomes for patients with carotid occlusive disease, but the periprocedural risk of stroke and death is higher with transfemoral carotid artery stenting in

comparison. with carotid endarterectomy. Perioperative risk may be lower for transcatheter carotid artery revascularization.

Keywords: carotid stenosis, atherosclerosis, cardiovascular risk, endarterectomy, stroke.

INTRODUCCIÓN

A La sociedad española de cardiología 2017 define a la estenosis carotídea como la estenosis mayor al 50% de la arteria carótida interna (ACI) extracraneal de gravedad estimada de acuerdo al método del North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET).^{1,2}

La estenosis de la arteria carótida es una de las principales causas de accidente cerebrovascular isquémico agudo y representa aproximadamente el 20% de los casos 3 siendo considerada una de las principales patologías que causan muerte e invalidez en todo el mundo, por lo que su prevención es uno de los principales objetivos para cualquier sistema de salud.^{4,5}

Según varios estudios se estima que la prevalencia en Estados Unidos de estenosis de la arteria carótida asintomática ($\geq 50\%$ de estenosis) oscila entre el 2-9% en la población general; sin embargo, representa el 5-9% en personas mayores de 65 años y está presente en cerca del 50% de personas con enfermedad arterial periférica.^{4,5}

Aunque la aterosclerosis es la principal causa de estenosis de la arteria carótida, ya que representa cerca del 68% de todos los casos; la estenosis carotídea puede tener una etiología no ateromatosa como disección carotídea, displasia fibromuscular, enfermedad de Takayasu, arteritis de células gigantes, arteritis por radioterapia, variantes anatómicas (como carótidas retorcidas), necrosis medial quística, tumor del cuerpo carotídeo o trombo flotantes.^{6,7}

La formación de la placa ateromatosa es dada por la acumulación de lipoproteínas en el espacio subintimal que desencadena el desarrollo de placas ateroscleróticas, ya que al iniciar el proceso de oxidación se activan citocinas lo que promueve la captación y la entrada de monocitos en la pared arterial.^{6,7}

Estos monocitos se convierten en macrófagos cargados de lípidos o células espumosas que expulsan citocinas, oxidantes y metaloproteinasas de matriz adicionales, lo que produce que el colesterol libre se acumula dentro de la capa íntima, formando una placa, con núcleo necrótico contenido por una capa fibrosa.^{8,9}

La ruptura de la capa fibrosa da lugar a trombosis, lo que obstruirá la luz arterial carotídea o produce embolización distal; lo que conllevará a un estado hipóxico y posterior isquémico de las zonas irrigadas distales a la obstrucción.^{8,9}

Existen varias formas en la que podemos clasificar la estenosis carotídea; la clasificación más conocida se basa en su presentación clínica⁹:

- **Estenosis carotídea asintomática:** la enfermedad aterosclerótica carotídea asintomática es el tipo más frecuente de presentación y se la define por la presencia de cualquier grado de estenosis (más del 50% de estenosis) en cualquier punto del trayecto de la arteria carótida y que no produzca ningún tipo de sintomatología neurológica característica^{9,10}.

- **Estenosis carotídea sintomática:** la enfermedad aterosclerótica carotídea sintomática se caracteriza por presentar síntomas neurológicos de inicio repentino atribuibles a la estenosis grave en el trayecto de la arteria carotídea correspondiente. Es decir, la afectación causada en este vaso sanguíneo producirá uno o más ataques isquémicos transitorios en la zona que irriga fisiológicamente lo que producirá episodios neurológicos caracterizados por presentar disfunción neurológica focal o ceguera monocular transitoria; es importante señalar, que estos síntomas solo se tomarán en cuenta si han ocurrido en los últimos seis meses y se justifican por una estenosis severa observada mediante cualquier estudio imagenológico complementario^{9,10}.

El vértigo y el síncope generalmente no son causados por estenosis carotídea unilateral. Por lo tanto, los pacientes con estos síntomas de forma aislada deben considerarse asintomáticos con respecto a la enfermedad carotídea, incluso si se descubre que tienen estenosis de la arteria carótida.^{9,10}

METODOLOGIA

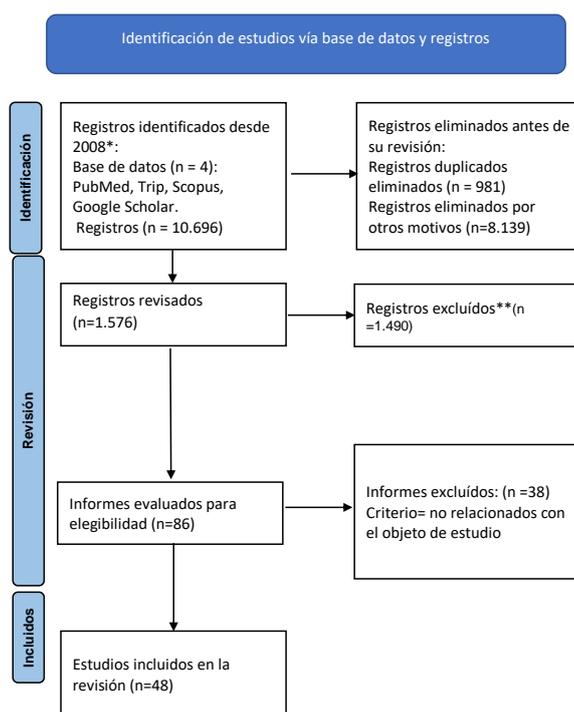
Para la realización de la presente revisión se utilizaron diferentes fuentes bibliográficas obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Trip®, Scopus y Google Scholar, a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: "Carotid stenosis, atherosclerosis, endarterectomy, stroke", adicionalmente se formularon preguntas PICO en la búsqueda de los estudios relacionados a epidemiología, diagnóstico y terapéutica concerniente a estenosis carotídea

utilizando el motor de búsqueda Trip®. La búsqueda arrojó 10.696 resultados y se los discriminó de acuerdo a la pertinencia y relevancia del título de los artículos así como el resumen y las conclusiones de cada uno de ellos. Se tomaron en consideración revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y meta-análisis desde el año 2008 hasta la actualidad donde el número total se redujo a 1.576. Luego de este proceso, se descartaron 1.490 trabajos debido a la poca relevancia que representaban por su título o por la escasa evidencia que presentaban y 86 artículos continuaron en el proceso de análisis. Los investigadores a continuación evaluaron el resumen, metodología y conclusiones de cada uno de ellos. Finalmente, se descartaron 38 trabajos debido a que los resultados obtenidos en ellos no eran concluyentes y 48 fueron seleccionados para la realización de este artículo de revisión. Cabe recalcar que 5 de los 48 documentos se los obtuvo a través de bibliografías y redes profesionales de los autores y no a través de los motores de búsqueda previamente mencionados. De cada estudio se tomó en consideración los resultados y conclusiones para la extracción de información para la elaboración de esta revisión.

RESULTADOS Y DISCUSION

Diante Se identificaron 38 estudios que cumplían con los criterios de inclusión. Se trató de revisiones bibliográficas (n=16), revisiones sistemáticas (n=8), ensayos clínicos (n=5) y meta-análisis publicados (n=5) entre el 1 de enero de 2008 y el 30 de septiembre de 2023 (n=22). Fueron escritos por autores diferentes en 2 idiomas (inglés, español, ruso). Cuatro de 38 documentos de directrices (10%) no se encuentran en las consultas de los motores de búsqueda y se los obtuvo a través de bibliografías y redes profesionales de los autores. (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas (PRISMA)



Fuente: los autores.

Los factores de riesgos de la estenosis carotídea, considerando su etiología y evolución clínica, están muy relacionados con los factores de riesgo para presentar un accidente cerebrovascular. En la tabla 1 se pueden observar los principales factores de riesgo relacionados a aterosclerosis carotídea^{11,12}. Por otro lado, la actividad física tiene efecto favorable sobre la pared arterial, en particular si se inicia en edades tempranas de la vida. La actividad física moderada o intensa atenúa la rigidez arterial que ocurre en el envejecimiento.¹³ Gur, et al. Menciona que se ha demostrado que la adaptación de un estilo de vida saludable que incluya una actividad física diaria adecuada reduce el 80% de la mortalidad cardiovascular ya que el ejercicio tiene un papel fundamental en la patogénesis, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad vascular aterosclerótica y, ejerce un efecto protector contra el desarrollo de aterosclerosis independientemente de otros

factores de riesgo cardiovascular.¹⁵

Tabla 1. Factores de riesgo y su relación con placas ateroscleróticas carotídeas

Autor	Factor de riesgo	OR (95 % IC)	p
Spanella, 2020 (16)	Edad > 80 años	1.99 (0.69–5.73)	0.204
Song, 2020 (17)		1.79 (0.93–3.43)	0.079
Qi Cheng, 2023 (18)		1.473 (1.238, 1.708)	< 0.001
Spanella, 2020 (16)	Sexo - Hombre	0.66 (0.34–1.27)	0.028
Song, 2020 (17)		0.55 (0.33–0.94)	0.217
Qi Cheng, 2023 (18)		0.871 (0.699, 1.084)	0.216
Spanella, 2020 (16)	Diabetes Mellitus	1.45 (1.12–1.90)	0.006
Song, 2020 (17)		1.50 (0.66–3.41)	0.339
Qi Cheng, 2023 (18)		1.262 (1.023, 1.558)	0.030
Spanella, 2020 (16)	Dislipidemia	0.90 (0.65–1.25)	0.61
Song, 2020 (17)		3.35 (1.73–6.48)	<0.001
Qi Cheng, 2023 (18)		1.143 (0.902, 1.449)	0.269
Spanella, 2020 (16)	Consumo de cigarrillo	1.70 (1.41–2.04)	<0.001
Song, 2020 (17)		0.86 (0.46–1.63)	0.648
Qi Cheng, 2023 (18)		1.612 (1.218, 2.134)	<0.001
Spanella, 2020 (16)	Hipertensión	1.55 (1.03–2.34)	2.08
Song, 2020 (17)		3.34 (0.93–12.06)	0.065
Qi Cheng, 2023 (18)		1.437 (1.158, 1.782)	0.001
Spanella, 2020 (16)	Sobrepeso / obesidad	0.97 (0.91–1.02)	0.249
Qi Cheng, 2023 (18)		0.932 (0.781, 1.113)	0.438

Fuente: los autores.

Personas con factores de riesgo vascular como la edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión arterial (HTA) y la disminución de la lipoproteína de alta densidad (colesterol-HDL) se han descrito como factores de riesgo independientes de estenosis carotídea. Asimismo, la presencia de cardiopatía isquémica, claudicación intermitente y antecedentes de ictus previo en otras localizaciones.¹⁵ El 30% de los ictus isquémicos se originan por aterosclerosis carotídea significativa y es frecuente encontrar patología carotídea contralateral asintomática. Un 25% de los casos con ictus y fibrilación auricular presentan estenosis superior al 50%, en particular cuando existe más de un factor de riesgo (ej. tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes mellitus). Además, de otros factores tales como: edad mayor de 65 años, cardiopatía isquémica grave, enfermedad arterial periférica avanzada (20-30%).¹⁶ Otro factor a considerar en la patogenia de la estenosis lo constituye el síndrome de resistencia a la insulina (RI), estado inflamatorio crónico que origina disfunción endotelial. Este se asocia a un mayor riesgo de ECV, enfermedad coronaria, y al desarrollo de cualquier grado de deterioro en la tolerancia a la glucosa.¹⁷

En el estudio Tromsø, la prevalencia de estenosis carotídea fue mayor en hombres que en mujeres, donde el 3,8% (IC 95%, 3,2-4,6%) presentaba estenosis carotídea, frente al 2,7% (IC 95%, 2,2-3,3%) en mujeres ($p = 0,001$). La prevalencia aumentó gradualmente con la edad en ambos sexos. El colesterol, el colesterol HDL, el fibrinógeno, los niveles de presión arterial sistólica y el tabaquismo actual se asociaron de forma independiente con la estenosis de la arteria carótida tanto en mujeres como en hombres.^{18,19}

Según el ensayo de endarterectomía carotídea sintomática de América del Norte (NASCET), el cual utiliza métodos diagnósticos como la ultrasonografía, angiografía por resonancia magnética, la angiografía con catéter o la tomografía computarizada; la estenosis carotídea se la puede clasificar según el grado de estenosis observado en cualquiera de los métodos diagnósticos mencionados^{20,21}, clasificándola en:

Estenosis < 50%: La obstrucción de la arteria carótida es menor al 50% del diámetro original. En esta categoría, generalmente se considera un riesgo bajo de accidente cerebrovascular y el tratamiento puede ser conservador con control médico y cambios en el estilo de vida.²⁰

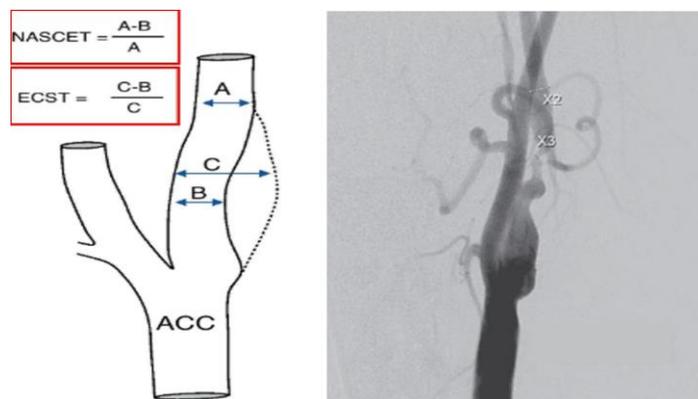
Estenosis 50-69%: La obstrucción de la arteria carótida se encuentra entre el 50% y el 69% del diámetro original. En esta categoría, el riesgo de accidente cerebrovascular es moderado y se debe considerar una evaluación más detallada y opciones de tratamiento como la endarterectomía carotídea (remoción quirúrgica de la placa de ateroma) o la angioplastia carotídea con colocación de stent²⁰.

Estenosis \geq 70%: La obstrucción de la arteria carótida es igual o superior al 70% del diámetro original. En esta categoría, el riesgo de accidente cerebrovascular es alto y generalmente se recomienda considerar la endarterectomía carotídea o la angioplastia con stent, dependiendo de la evaluación clínica individual y las características anatómicas.²⁰

Es importante destacar que la clasificación NASCET se utiliza principalmente para guiar las decisiones terapéuticas en pacientes sintomáticos, es decir, aquellos que han experimentado síntomas relacionados con la estenosis carotídea. La clasificación NASCET se basa en la medición del diámetro de la luz de la arteria carótida en los estudios angiográficos. Los resultados se expresan como porcentaje de estenosis en comparación con el diámetro original de la arteria.²¹

La clasificación ECST es similar a la clasificación NASCET en términos de la gravedad de la estenosis y las recomendaciones de tratamiento. Sin embargo, existen diferencias en la forma de medir y clasificar la estenosis en cada sistema. Cálculo clasificación de NASSET, el cálculo del porcentaje de estenosis con el uso del North American Symptomatic Criterios del ensayo de endarterectomía carotídea. El diámetro mínimo (X3) es de 0,89 mm y el diámetro distal (X2) es de 3,30 mm. El porcentaje de estenosis se calcula en este caso de 73% (Figura 2).²²

Figura 2. Cálculo clasificación de NASSET



Fuente: Naylor 2018, modificado por autor.

Manifestaciones Clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la estenosis carotídea pueden variar dependiendo del grado de estrechamiento de la arteria y la hipoperfusión distal resultante de la misma y la presencia o ausencia ateroembolia, siendo los causantes de un 15-30% de las isquemias cerebrovasculares.^{23,24}

Episodios transitorios de déficit neurológico focal o también conocidos como ataques isquémicos transitorios (AIT), que pueden manifestarse con signos como debilidad, hemiparesia, parestesia, afasia, dislalia o agnosia, además se puede presentar pérdida temporal de visión en uno o ambos ojos, y mareos repentinos.^{24,25}

Accidente cerebrovascular isquémico (ACV) en estos casos la estenosis carotídea puede conducir a un accidente cerebrovascular isquémico completo, también conocido como infarto cerebral. Esto ocurre cuando hay una oclusión completa o casi completa de una arteria carótida que suministra sangre al cerebro. Los síntomas de un accidente cerebrovascular isquémico pueden incluir pérdida repentina de fuerza en una extremidad o en un lado del cuerpo (hemiparesia), pérdida de la sensibilidad, dificultad para hablar o comprender el lenguaje, problemas de visión, mareos o desequilibrio, y cambios en la conciencia.²⁵

Las principales características y diferencias entre estas isquemias cerebrovasculares se describen en la tabla 2.^{24,25}

Tabla 2. Síndromes isquémicos cerebrovasculares

Síndrome	Criterios
Ataque isquémico transitorio (AIT)	<p>Criterios clínicos: síntomas neurológicos isquémicos que se resuelven por completo dentro de las 24 horas posteriores al inicio.</p> <p>Criterios radiológicos: presencia de síntomas neurológicos isquémicos sin evidencia de infarto en las imágenes del sistema nervioso central (SNC).</p>
Accidente cerebro vascular	<p>Criterios clínicos: síntomas neurológicos isquémicos que persisten durante un período de > 24 horas.</p> <p>Criterios radiológicos: presencia de infarto en las imágenes del SNC.</p>

Fuente: Sacco, 2013.

De una manera general se puede mencionar que la sintomatología dependerá del área cerebral y del territorio vascular que se vea afectada por la hipoxia sea esta transitoria o definitiva.^{25,26}

El diagnóstico de la estenosis carotídea generalmente implica una combinación de evaluación clínica, pruebas de diagnóstico y estudios de imagen. Es por esto que las principales herramientas utilizadas en el diagnóstico de esta afección²⁷:

- **Historia clínica y evaluación física:** El médico comenzará por recopilar información sobre los síntomas que experimentas y tu historial médico. Se realizará una evaluación física para buscar signos como soplos carotídeos, cambios en el pulso arterial y auscultación de los sonidos vasculares^{27,28}.
- **Doppler de ultrasonido (Doppler carotídeo):** Es una prueba no invasiva y ampliamente utilizada para evaluar el flujo sanguíneo en las arterias carótidas. Utiliza ondas sonoras de alta frecuencia para crear imágenes y medir el flujo de sangre a través de las arterias. Esta prueba puede detectar el grado de estenosis y proporcionar información sobre el flujo sanguíneo y la velocidad en la arteria carótida^{28,29}.
- **Angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) o angiografía por resonancia magnética (angio-RM):** Estas técnicas de imagen permiten visualizar las arterias carótidas y evaluar el grado y la ubicación de la estenosis. Se utilizan contrastes para resaltar las arterias en las imágenes y proporcionar una visión detallada de la estructura vascular^{28,29}.
- **Angiografía por catéter:** Es una prueba invasiva que se realiza insertando un catéter en una arteria, generalmente en la ingle, y se dirige hasta las arterias carótidas. Se inyecta un medio de contraste y se toman radiografías para evaluar la presencia y el grado de estenosis^{28,29}.

Si bien la Angiografía por tomografía computarizada y la angiografía por resonancia magnética (ARM) son las más ampliamente utilizadas para evaluar la arteria carótida, y puede ser suficiente para tomar decisiones clínicas sobre el manejo de la enfermedad carotídea. Sin embargo, en algunos casos, la angiografía cerebral puede ser necesaria para proporcionar detalle anatómico adicional (Figuras 3 y 4).^{27,28}

Figura 3. Reconstrucción tridimensional de una angiografía donde se observa una estenosis carotídea



Fuente: Arasu, 2021.

Figura 4. Angiografía por tomografía computarizada, en la que se puede observar estenosis en la arteria carótida izquierda



Fuente: Arasu, 2021.

La información más importante obtenida de cada una de estas pruebas es el porcentaje de estenosis, sin embargo las imágenes también identifican la ubicación de la bifurcación en relación con el ángulo de la mandíbula, la extensión de la placa, tortuosidad o estenosis arterial distal, y el estado del flujo colateral y carotídeo contralateral, y por lo general se puede utilizar para distinguir la aterosclerosis de otras afecciones.^{29,30}

Manejo

Desde los ensayos de estenosis carotídea de primera generación realizados a fines de la década de 1980 y principios de la década de 1990, el tratamiento médico de la estenosis carotídea asintomática ha mejorado en gran medida^{30,31}.

En ensayos anteriores, como el Estudio de aterosclerosis carotídea asintomática (ACES, por sus siglas en inglés), el riesgo anual de accidente cerebrovascular ipsilateral fue del 2,2 % por año. Los análisis contemporáneos, como el ensayo SMART, sugieren un riesgo anual bajo de accidente cerebrovascular de < 1% por año con terapia médica sola.³²

La aterosclerosis carotídea asintomática es un equivalente de riesgo para la enfermedad cardiovascular, y los pacientes tienen un mayor riesgo de futuros eventos cerebrovasculares (ataque isquémico transitorio [AIT], accidente cerebrovascular) y cardiovasculares (infarto de miocardio, isquemia de las extremidades).³³

Todos los pacientes con estenosis carotídea deben someterse a un tratamiento médico intensivo, que incluye varias estrategias para reducir su riesgo cardiovascular. También es importante el seguimiento clínico periódico para evaluar el cumplimiento de las terapias médicas y para evaluar los síntomas y signos de AIT o accidente cerebrovascular.³³

Con el tratamiento médico intensivo, el riesgo de accidente cerebrovascular es tan bajo que algunos expertos cuestionan el beneficio de la revascularización carotídea para la enfermedad asintomática.^{32,33}

La terapia médica intensiva incluye el uso riguroso y compatible de las siguientes estrategias de reducción de riesgos:

1. Terapia antiplaquetaria

En el Estudio de embolia carotídea asintomática (ACES), la terapia antiplaquetaria redujo de forma independiente el riesgo de accidente cerebrovascular y AIT. En una base de datos multicéntrica de accidentes cerebrovasculares, el uso de aspirina antes del accidente cerebrovascular en pacientes con accidente cerebrovascular aterosclerótico de arteria grande se asoció con una menor gravedad del accidente cerebrovascular en la presentación. Las recomendaciones de Clase IA de la Guía de Sociedades llaman a la terapia antiplaquetaria, aspirina 75-325 mg por día, en pacientes con estenosis carotídea.^{32,33}

2. Terapia hipolipemiente

Los múltiples beneficios de la terapia hipolipemiente, en concreto las estatinas, son bien conocidos. Las estatinas reducen la incidencia de accidentes cerebrovasculares. En un metanálisis de doce ensayos controlados aleatorios, hubo una reducción del 21 % en la incidencia de accidentes cerebrovasculares en los grupos de estatinas con una reducción de 1,0 mmol/l (39 mg/dl) de LDL.^{32,33}

Las estatinas también reducen la necesidad de revascularización carotídea. En el Heart Protection Study (HPS), la simvastatina redujo significativamente la necesidad de revascularización carotídea (0,4 % frente a 0,8 %; $p = 0,0003$). En el ensayo Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), en pacientes con estenosis de la arteria

carótida, la atorvastatina produjo una reducción del 56 % en la revascularización carotídea (HR 0,44; p = 0,006).^{32,33}

Las estatinas también provocan la estabilización de la placa. En el Estudio de Rotterdam, las estatinas en dosis altas cambiaron la estructura de las placas carotídeas de placas vulnerables ricas en lípidos a placas calcificadas estables.³⁴

Las estatinas también reducen la progresión de la estenosis carotídea. En el ensayo Medición de los efectos sobre el grosor de la íntima-media: una evaluación de la rosuvastatina (METEOR), la rosuvastatina redujo significativamente la tasa de progresión del grosor de la íntima-media (IMT) en pacientes con aterosclerosis carotídea subclínica. Las recomendaciones de Clase IB de la Guía de la Sociedad Europea aconsejan el uso de estatinas para reducir el LDL al objetivo de 100 mg/dL para pacientes con estenosis carotídea. Por otro lado, las recomendaciones de Clase IIa aconsejan las estatinas para reducir el LDL al objetivo de 70 mg/dl en pacientes con estenosis carotídea y accidente cerebrovascular.^{34,35}

3. Manejo de la hipertensión

La presión arterial sistólica es un factor de riesgo independiente para la estenosis de la arteria carótida.³⁶

Las recomendaciones de Clase IA de la Guía de la Sociedad Europea recomiendan la terapia antihipertensiva para la presión arterial objetivo de 140/90 mmHg en la estenosis carotídea asintomática. De acuerdo con la guía ACC/AHA de 2019 para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares, se recomiendan nuevos objetivos de presión arterial más bajos para lograr un objetivo de 130/80 mmHg. Aunque esta directriz no exige específicamente este rango más bajo en pacientes con estenosis carotídea, una presión arterial sistólica de 130 mmHg es el nuevo objetivo para los pacientes inscritos en el ensayo CREST-2.³⁶

4. Manejo de la diabetes

La diabetes es un factor de riesgo para la estenosis carotídea asintomática. Las recomendaciones de Clase IIa de la Guía de la Sociedad Europea sugieren dieta, ejercicio y medicamentos para reducir la glucosa. No se ha establecido el beneficio de la terapia intensiva para alcanzar el objetivo de HbA1c $\leq 7,0$ %. Se recomiendan estatinas para el objetivo LDL ≤ 70 mg/dL para pacientes con diabetes.³⁶

5. Cese tabáquico

Fumar es un factor de riesgo para la estenosis carotídea asintomática; además, aumenta el riesgo de progresión de la placa carotídea. Las recomendaciones de Clase I de la Guía de la Sociedad Europea recomiendan dejar de fumar para pacientes con estenosis carotídea.³⁶

6. Obesidad y ejercicio

Las pautas de Clase I de la Sociedad Europea de Cirugía Vasculat recomiendan una dieta saludable y ejercicio.³⁷

Papel de la revascularización en estenosis carotídea asintomática

La mayoría de los procedimientos de revascularización carotídea, incluida la endarterectomía carotídea (EC) y la angioplastia y colocación de stent carotídeo (ACS) en los Estados Unidos, se realizan para el tratamiento de la estenosis carotídea asintomática. En los ensayos de primera generación, se demostró que la EC es superior a la terapia médica sola, como lo demuestran los ensayos ACAS y ACST. Sin embargo, estos ensayos se iniciaron hace más de dos décadas y se necesitan con urgencia resultados modernos.³⁷

La selección óptima de pacientes para la revascularización carotídea es controvertida dado el riesgo periprocedimiento en relación con la baja reducción del riesgo absoluto asociado con la revascularización. El procedimiento óptimo de revascularización carotídea, ya sea EC o ACS, y para ACS, el abordaje óptimo (transfemoral versus revascularización transcarótida de la arteria) es controvertido. Sin embargo, existe acuerdo en que el riesgo a corto plazo (periprocedimiento) de accidente cerebrovascular y muerte es generalmente mayor con ACS transfemoral, mientras que los resultados a largo plazo son similares para EC y ACS. El riesgo de accidente cerebrovascular puede ser menor con revascularización transcarótida en comparación con angioplastia con stent carotídeo transfemoral.³⁸

Múltiples estudios han demostrado que la terapia médica intensiva ha reducido el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con estenosis carotídea asintomática que son tratados sin revascularización carotídea. Es importante destacar que, con la terapia médica intensiva contemporánea, el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes tratados médicamente ahora es tan bajo o más bajo que el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes tratados quirúrgicamente de los ensayos con endarterectomía carotídea (EC), con tasas de accidente cerebrovascular informadas de 0.5 a 1 % por año.³⁹

Como resultado, algunos expertos han sugerido que la terapia médica sola, sin revascularización carotídea, es el

tratamiento preferido para la mayoría de los pacientes con estenosis carotídea asintomática.³⁸

Por otro lado, otros expertos creen que la endarterectomía carotídea sigue siendo el mejor método para tratar la estenosis carotídea asintomática del 70 al 99 %. No están de acuerdo en que los datos disponibles establezcan la equivalencia de terapia médica y la EC.³⁸

Endarterectomía carotídea Vs. Stent de arteria carótida en Estenosis Carotídea Asintomática

La endarterectomía carotídea se considera el estándar de oro para la intervención carotídea. La colocación de stent en la arteria carótida es una alternativa menos invasiva. La mayoría de los datos de los ensayos clínicos sobre la colocación de stent carotídeo compararon EC con ACS en pacientes con enfermedad carotídea sintomática o asintomática. Estos ensayos sugieren que la tasa de accidente cerebrovascular o muerte periprocedimiento (30 días) es mayor con angioplastia carotídea con stent trans femoral en comparación con EC, mientras que el riesgo de accidente cerebrovascular o muerte más allá de los 30 días es similar para ambas técnicas. Un metanálisis de 2017 de cinco ensayos (ACT1, CREST, EVA-3S, ICSS, SAPPHERE) comparó EC con ACS en 6526 pacientes con enfermedad carotídea sintomática o asintomática.³⁹

En un análisis de subgrupo limitado a pacientes con enfermedad carotídea asintomática, el riesgo de cualquier accidente cerebrovascular periprocedimiento fue mayor para ACS en comparación con EC (2,8 versus 1,6 %, OR 1,86, IC 95 % 1,05-3,31). Sin embargo, el riesgo de accidente cerebrovascular periprocedimiento más accidente cerebrovascular ipsilateral durante el seguimiento a largo plazo fue similar para ACS y EC (5,3 versus 4,5 %, OR 1,26, IC 95% 0,86-1,84). El resultado compuesto de muerte, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio durante el período periprocedimiento más accidente cerebrovascular ipsilateral durante el seguimiento a largo plazo también fue similar para ACS y EC (6,0 versus 8,2 %, OR 0,92, IC 95 % 0,68-1,26).⁴⁰

En la tabla 3 se detallan las características del estudio identificadas a partir de los estudios seleccionados.

Tabla 3. Características de estudios utilizados donde se comparan los resultados de endarterectomía carotídea vs. Stent de arteria carótida

Autor	Año	Diseño de estudio	Demografía	Endarte rec-tomía	Stent	Resultados
Reiff, et al (40)	2021	Ensayo aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico	Edad: 70 (64-75) frente a 70 (63-75); masculino: 151 frente a 143; enfermedad coronaria: 70 vs 72	n = 203	n = 197	Accidente cerebrovascular: 8 vs 8; accidente cerebrovascular periprocedimiento: 4 vs. 3; después de 30 días: 3 vs 3
Matsumu-ra, et al (41)	2022	Ensayo controlado aleatorio	Edad: 68,25 frente a 67,7; >65 años: 643 vs. 1135; masculino: 574 vs. 1021; Blanco: 845 contra 1501	n = 907	n = 1637	Periprocedimiento: ictus, infarto de miocardio, muerte: 29/891 vs. 52/1620; muerte: 2/891 vs. 2/1620; accidente cerebrovascular: 13/891 vs. 43/1620; infarto de miocardio: 15/891 vs 9/1620; muerte o accidente cerebrovascular: 14/891 vs. 44/1620
Meschia, et al (42)	2022	Endarterectomía de revascularización carotídea, multicéntrica y aleatorizada versus colocación de stent	Edad: 69,8 +/- 8 frente a 69,5 +/- 7,9; mujer: 32,8% frente a 37,4%	n = 406	n = 420	Accidente cerebrovascular adjudicado: 44; Síntomas QVSS: 183; accidente cerebrovascular adjudicado o síntomas: 199
Halliday, et al (43)	2021	Ensayo internacional, multicéntrico y aleatorizado.	Masculino: 1273 vs. 1272; edad < 70: 893 vs 909, > 70: 921 vs 902	n = 1814	n=1811	Accidente cerebrovascular: 41 vs 61; infartos de miocardio: 12 vs. 5; muerte, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio: 55 vs 67; muerte: 2 vs 2; muerte o cualquier derrame cerebral: 47 vs. 63
Yang, et al (44)	2021	Estudio de cohorte y prospectivo multicéntrico.	Edad: 64,2 frente a 65,5; hombres: 359 frente a 575, norte de China: 390 frente a 490	n = 418	n = 656	Muerte, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio: 21 vs 25; accidente cerebrovascular: 17 vs 21; muerte: 2 vs 0; infartos de miocardio: 4 vs 4

Fuente: QVSS-Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status.

En el ensayo CREST, los pacientes sintomáticos y asintomáticos fueron aleatorizados a endarterectomía carotídea (EC) versus stent en la arteria carótida (SAC). No hubo diferencias significativas en la tasa de 4 años del resultado primario

(accidente cerebrovascular perioperatorio, infarto de miocardio, muerte o accidente cerebrovascular ipsilateral en 4 años) entre SAC y EC (7,2 % frente a 6,8 %, respectivamente; $p = 0,51$). Sin embargo, en el perioperatorio hubo más ictus en el grupo SAC (4,1% vs 2,3%; $p = 0,01$) y más infartos de miocardio en el grupo EC (2,3% vs 1,1%; $p = 0,03$).⁴¹

Durante un seguimiento de 10 años, no hubo diferencia en el resultado primario entre la EC y ACS. Además, no hubo diferencia significativa entre estos en las tasas de reestenosis o revascularización. En ACT I, un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico, los pacientes con estenosis asintomática se aleatorizaron en una proporción de 3:1 a ACS:EC. El stent de arteria carótida no fue inferior a endarterectomía carotídea para el criterio principal de valoración (ictus perioperatorio, muerte o infarto de miocardio o ictus ipsilateral al año) (3,8 % frente a 3,4 %, respectivamente; $p = 0,01$). El seguimiento de cinco años entre los dos grupos también fue similar.⁴³

Finalmente, el ensayo SAPPHIRE comparó ACS con EC en pacientes considerados de alto riesgo para la cirugía debido a enfermedad cardíaca clínicamente significativa, enfermedad pulmonar grave, oclusión de la carótida contralateral, parálisis del nervio laríngeo contralateral, cirugía radical anterior del cuello, radioterapia cervical, estenosis recurrente después de la EC y edad mayor de 80 años. 44 SAPPHIRE asignó al azar a 334 pacientes a SAC o EC e inscribió pacientes sintomáticos con estenosis carotídea ≥ 50 % o pacientes asintomáticos con estenosis carotídea ≥ 80 %. Más del 70 % de los pacientes tenían enfermedad carotídea asintomática. Al año, ACS no fue inferior a EC. El criterio principal de valoración fue la incidencia acumulada de muerte periprocedimiento, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, y/o muerte o accidente cerebrovascular ipsilateral entre 31 días y un año. Hubo una reducción casi significativa en el criterio principal de valoración compuesto para ACS en comparación con EC (12,2 frente a 20,1 %, diferencia absoluta 7,9 %, IC del 95 %: -0,7 a 16,4 %). A los tres años, los datos de seguimiento estaban disponibles para el 78 por ciento de los sujetos. 35,36 El principal criterio de valoración secundario (es decir, eventos del criterio de valoración principal más muerte o accidente cerebrovascular ipsilateral entre uno y tres años) fue similar para ACS en comparación con EC (24,6 frente a 26,2 %).⁴⁵

Manejo de estenosis carotídea sintomática

Ante el caso de una estenosis carotídea sintomática, el tratamiento médico intensivo se recomienda para todos los pacientes con estenosis aterosclerótica de la arteria carótida en cualquier ubicación e independientemente de los síntomas, pero en particular para aquellos con un ataque isquémico transitorio (AIT) ipsilateral o un accidente cerebrovascular isquémico. El objetivo es reducir el riesgo de futuros eventos cardiovasculares, incluido el accidente cerebrovascular.⁴⁶

El tratamiento de la enfermedad aterosclerótica carotídea extracraneal sintomática incluye tratamiento médico y puede incluir o no la revascularización carotídea. La decisión de ofrecer revascularización carotídea para la estenosis de la arteria carótida interna extracraneal sopesa el riesgo inicial de accidente cerebrovascular frente a los beneficios potenciales (menor riesgo de accidente cerebrovascular futuro) y los daños (p. ej., accidente cerebrovascular perioperatorio u otras complicaciones) asociado con el procedimiento de revascularización seleccionado.⁴⁶

En general, para los pacientes con estenosis carotídea interna sintomática severa (70 a 99 %) o moderada (50 a 69 %), los beneficios de la revascularización carotídea para la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular superan los riesgos, particularmente cuando se realiza dentro de las dos semanas posteriores al evento de presentación. Sin embargo, el beneficio varía según el grado de estenosis. El beneficio para las mujeres puede ser menor que para los hombres.⁴⁷

Los primeros ensayos controlados aleatorios que compararon la seguridad y la eficacia de SAC con EC en pacientes sintomáticos se detuvieron prematuramente debido a la alta tasa de complicaciones neurológicas con SAC; sin embargo, estos estudios estuvieron limitados por el uso inconsistente de dispositivos de protección embólica y el diseño deficiente del stent.^{47,48}

Recientemente, se publicaron los resultados de 4 grandes ensayos aleatorios que compararon la seguridad y la eficacia de ACS con EC en pacientes sintomáticos de riesgo de cirugía estándar.⁴⁸

En uno de ellos, el ensayo SPACE (angioplastia percutánea protegida con stent frente a endarterectomía carotídea) no mostró diferencias significativas en los resultados a los 30 días o a los 2 años entre ACS y EC, pero no tuvo suficiente potencia para demostrar la no inferioridad y estuvo limitado por el uso inconsistente de dispositivos de protección embólica en el brazo de SAC.⁴⁸

En el ensayo Endarterectomía versus angioplastia en pacientes con estenosis carotídea grave sintomática (EVA-3S), más pacientes con SAC sufrieron un accidente cerebrovascular a los 30 días (9,6 % frente a 3,9 %) y el estudio se detuvo prematuramente por problemas de seguridad.⁴⁷

Posterior, en el ensayo SPACE-2 concluyen que la endarterectomía carotídea (CEA) y la colocación de stent en la arteria carótida (SAC) complementados con el mejor tratamiento médico no fueron superiores al tratamiento médico solo con respecto a los resultados clínicos perioperatorios. Como el primer ensayo controlado aleatorio que compara el

tratamiento médico con métodos invasivos en individuos asintomáticos desde los ensayos ACAS y ACST, este estudio podría influir en las decisiones de tratamiento importantes. Sin embargo, dado que el ensayo SPACE-2 es su bajo reclutamiento, lo que llevó a la finalización del estudio.⁴⁷

Los ensayos publicados recientemente indican mejores resultados con ACS y EC en comparación con los estudios originales NASCET y ECST. Las bajas tasas de muerte y accidentes cerebrovasculares incapacitantes en ambos brazos de los ensayos ICSS y CREST respaldan mejoras significativas en el éxito del procedimiento y los resultados de los pacientes. Se seguirá investigando si la tecnología de stent mejorada o los diseños de dispositivos de protección carotídea reducirán las tasas de eventos periprocedimiento con ACS. Por ejemplo, en el ensayo CASWEP, sugiere que la ACS sin dispositivos de protección carotídea no se asocia con tasas más altas de Accidente Isquémico Transitorio peri-procedimiento, enfermedad cerebrovascular y muerte, o nuevas lesiones cerebrales isquémicas en la resonancia magnética pos-procedimiento en comparación con ACS con el uso de estos dispositivos, en pacientes sintomáticos y asintomáticos seleccionados con estenosis significativa de la arteria carótida proporcionada que no haya ningún trombo visible.⁴⁸

CONCLUSIONES

El manejo médico del paciente con estenosis carotídea siempre está justificado y se aplica a cualquier paciente con lesiones ateromatosas. La mejor terapia médica se basa en la corrección de los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la intervención en el estilo de vida y un tratamiento farmacológico. Se basa en la estrategia de triterapia con antiagregantes plaquetarios, estatinas e inhibidores de la ECA.

Las indicaciones para la endarterectomía carotídea y la colocación de stent en la arteria carótida son similares: para pacientes sintomáticos (ictus reciente o accidente isquémico transitorio) si la estenosis es >50%; para pacientes asintomáticos: estenosis estrecha (> 60 %) y un alto riesgo percibido de accidente cerebrovascular a largo plazo (determinado principalmente por criterios de imagen). La elección del procedimiento puede estar influida por la anatomía, enfermedad o tratamiento previo o el riesgo del paciente. En conclusión, el lugar de la revascularización carotídea debe necesariamente limitarse a las placas de mayor riesgo, dejando amplio espacio para el tratamiento médico optimizado como manejo de primera línea.

REFERENCIAS

1. Arasu R, Arasu A, Muller J. Carotid artery stenosis: An approach to its diagnosis and management. *Aust J Gen Pract.* 2021 Nov;50(11). doi: 10.31128/AJGP-10-20-5664.
2. Miura Y, Suzuki H. Hypertriglyceridemia and Atherosclerotic Carotid Artery Stenosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 19;23(24). doi: 10.3390/ijms232416224.
3. Heck D, Jost A. Carotid stenosis, stroke, and carotid artery revascularization. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021 Mar-Apr;65:49-54. doi: 10.1016/j.pcad.2021.03.005. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33744381.
4. Bonati LH, Jansen O, de Borst GJ, Brown MM. Management of atherosclerotic extracranial carotid artery stenosis. *Lancet Neurol.* 2022 Mar;21. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00359-8.
5. Hang R, Tucker L, Rothenberg K, Lancaster E, Faruqi R, Kuang H, et al. Incidence of Ischemic Stroke in Patients With Asymptomatic Severe Carotid Stenosis Without Surgical Intervention. *JAMA.* 2022 May 24;327(20) doi: 10.1001/jama.2022.4835.
6. Mughal M, Khan M, DeMarco J, Majid A, Shamoun F, Abela G. Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011 Oct;9(10) doi: 10.1586/erc.11.120.
7. Jaff MR, Goldmakher GV, Lev MH, Romero JM. Imágenes de las arterias carótidas: el papel de la ecografía dúplex, la arteriografía por resonancia magnética y la arteriografía por tomografía computarizada. *Vasc Med* 2008; 13:281.
8. Silverman S. Management of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019 Dec 9;21(12). doi: 10.1007/s11936-019-0796-2.
9. Takekawa H, Tsukui D, Kobayasi S, Suzuki K, Hamaguchi H. Ultrasound diagnosis of carotid artery stenosis and occlusion. *J Med Ultrason.* 2022 Oct;49(4). doi: 10.1007/s10396-022-01259-7.
10. Tausky P, Hanel R, Meyer F. Consideraciones clínicas en el manejo de la estenosis de la arteria carótida asintomática. *Enfoque de Neurocirugía.* 2011 diciembre;31(6):E7
11. Carreira M, Duarte L, Rocha J, Andrade J, Fernando J. Management of The Carotid Artery Stenosis in Asymptomatic Patients. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc.* 2020 Jul-Sep;27(3):159-166.
12. Consenso de Estenosis Carotídea Sociedad Argentina de Cardiología Sociedad Neurológica Argentina Filial de la Federación Mundial de Neurología. *revista argentina de cardiología / vol 74 n° 2 / marzo-abril 200.* 2014.

13. Grotta, J. Estenosis carotídea. *New England Journal of Medicine*, 369(12), 1doi:10.1056/nejmcp1214999. 2013
14. Eckstein H, Kühnl A, Berkefeld J, Lawall H, Storck M, Sander D. Diagnosis, Treatment and Follow-up in Extracranial Carotid Stenosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Nov 20;117(47). doi: 10.3238/arztebl.2020.0801.
15. Gur DO. Exercise and Peripheral Arteriosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:181-193. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_12. PMID: 32342458.
16. Spannella F, Di Pentima C, Giulietti F, Buscarini S, Ristori L, et al. Prevalence of Subclinical Carotid Atherosclerosis and Role of Cardiovascular Risk Factors in Older Adults: Atherosclerosis and Aging are Not Synonyms. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020 Jun;27(3):231-238. doi: 10.1007/s40292-020-00375-0. Epub 2020 Mar 26.
17. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020 May;8(5):e721-e729. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0.
18. Cheng Q, Zhou D, Wang J, Nie Z, Feng X et al. Sex-specific risk factors of carotid atherosclerosis progression in a high-risk population of cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2023 Jan;46(1):22-31. doi: 10.1002/clc.23931. Epub 2022 Oct 13.
19. Njølstad I, Mathiesen EB, Schirmer H, Thelle DS. The Tromsø study 1974-2016: 40 years of cardiovascular research. *Scand Cardiovasc J*. 2016 Oct-Dec;50(5-6):276-281. doi: 10.1080/14017431.2016.1239837. Epub 2016 Oct 24.
20. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Hachinski VC, Barnett HJ. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke*. 1999 Sep;30(9):1751-8. doi: 10.1161/01.str.30.9.1751.
21. Gokaldas R, Singh M, Lal S, Benenstein RJ, Sahni R. Carotid stenosis: from diagnosis to management, where do we stand? *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(2). doi: 10.1007/s11883-014-0480-7.
22. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Serrano-Rodríguez L, Current management of asymptomatic carotid stenosis. *Revista Clínica Española*. 2015; 215 (4): 224-229.
23. Victor Aboyans, Jean-Baptiste Ricco, Marie-Louise E.L. Bartelink, Martin Björck, et al. Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS), *Revista Española de Cardiología*, Volume 71, Issue 2, 2018, Pages 111.e1-111.e69, ISSN 0300-8932, <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.12.015>.
24. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(7). doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.
25. Ismail A, Ravipati S, Gonzalez D, Mahmood H, Imran A, Munoz E, et al. Carotid Artery Stenosis: A Look Into the Diagnostic and Management Strategies, and Related Complications. *Cureus*. 2023 May 9;15(5):e38794. doi: 10.7759/cureus.38794.
26. Abbott AL. Extra-Cranial Carotid Artery Stenosis: An Objective Analysis of the Available Evidence. *Front Neurol*. 2022 Jun 21;13 doi: 10.3389/fneur.2022.739999.
27. Zakirzhanov NR, Komarov RN, Khalilov IG, Baiazova NI, Evseeva VV. Comparative analysis of safety of carotid endarterectomy performed in acute and acute periods of ischaemic stroke. *Angiol Sosud Khir*. 2021;27(1). Russian. doi: 10.33529/ANGIO2021103.
28. Lee TH. Management of carotid artery stenosis. *Acta Neurol Taiwan*. 2021 Dec 15;30(4):123-127.
29. Bonati LH, Jansen O, de Borst GJ, Brown MM. Management of atherosclerotic extracranial carotid artery stenosis. *Lancet Neurol*. 2022 Mar;21(3). doi: 10.1016/S1474-4422(21)00359-8.
30. Gaba K, Ringleb PA, Halliday A. Asymptomatic Carotid Stenosis: Intervention or Best Medical Therapy? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Sep 24;18. doi: 10.1007/s11910-018-0888-5.
31. Silverman S. Management of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019 Dec 9;21(12). doi: 10.1007/s11936-019-0796-2.
32. Müller MD, Lyrer P, Brown MM, Bonati LH. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 25;2(2) doi: 10.1002/14651858.CD000515.pub5.
33. Patel SD, Otite FO, Topiwala K, Saber H, Kaneko N, Sussman E, Mehta TV, Tummala R, Hinman J, Nogueira R, Haussen DC, Liebeskind DS, Saver JL. Interventional compared with medical management of symptomatic carotid web: A systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022 Oct;31(10). doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106682.
34. Leung Y, Bera K, Urriza Rodriguez D, Dardik A, Mas J, et al. Safety of Carotid Endarterectomy for Symptomatic Stenosis by Age: Meta-Analysis With Individual Patient Data. *Stroke*. 2023 Feb;54(2):457-467. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040819.
35. Müller MD, Lyrer P, Brown MM, Bonati LH. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 25;2(2). doi: 10.1002/14651858.CD000515.pub5.
36. Rerkasem A, Orrapin S, Howard D, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 12;9(9). doi: 10.1002/14651858.CD001081.pub4.
37. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, Chester J, Craddock A. ACST-2 Collaborative Group. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet*. 2021 Sep 18;39. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01910-3.
38. Wang J, Bai X, Wang T, Dmytriw A, Patel AB, Jiao L. Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2022 Oct;53(10). doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038994.

39. Moresoli P, Habib B, Reynier P, Secrest MH, Eisenberg MJ, Filion KB. Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Aug;48(8). doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016824.
40. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, Jansen O, Fraedrich G, et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2022 Oct;21(10). doi: 10.1016/S1474-4422(22)00290-3
41. Matsumura J, Hanlon B, Rosenfield K, Voeks J, Howard G, et al. Treatment of carotid stenosis in asymptomatic, nonoctogenarian, standard risk patients with stenting versus endarterectomy trials. *J Vasc Surg*. 2022 Apr;75(4). doi: 10.1016/j.jvs.2021.10.020. Epub 2021 Oct 22.
42. Meschia JF, Brott TG, Voeks J, Howard VJ, Howard G: Stroke symptoms as a surrogate in stroke primary prevention trials: the CREST experience. *Neurology*. 2022, 99:e2378-84. 10.1212/WNL.000000000000201188
43. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, Chester J, Craddock-Bamford A, Peto R, Pan H: Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet*. 2021, 398:1065-73. 10.1016/S0140-6736(21)01910-3
44. Yang B, Ma Y, Wang T, et al.: Carotid endarterectomy and stenting in a Chinese population: safety outcome of the revascularization of extracranial carotid artery stenosis trial. *Transl Stroke Res*. 2021, 12:239-47. 10.1007/s12975-020-00835-8
45. Vasavada A, Singh P, Firdaus A, Meenashi D, Patel M, et al. Carotid Endarterectomy Versus Stenting for the Treatment of Patients With Carotid Artery Stenosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Feb 16;15(2). doi: 10.7759/cureus.35070.
46. Featherstone R, Dobson J, Ederle J, Doig D, Bonati LH, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): a randomised controlled trial with cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2016 Mar;20(20):1-94. doi: 10.3310/hta20200.
47. Goel A, Soteriou I, Normando E. Treatment of asymptomatic carotid stenosis in SPACE-2. *Lancet Neurol*. 2023 Mar;22(3):197. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00025-X.
48. Gorgulu S, Sahin M, Norgaz NT, Pala S, Sari M, et al. Carotid artery stenting without embolic protection: A randomized multicenter trial (the CASWEP trial). *Interv Neuroradiol*. 2023 Aug;29(4):419-425. doi: 10.1177/15910199221094388.