

## ESTENOSIS CAROTÍDEA ASINTOMÁTICA.

Dres. Sergio E. Gonorazky\*, Rubén Femminini\* y Residentes del Servicio de Neurología\*\*

### Problema clínico

La Dra. R. L., prestigiosa neuróloga de la ciudad de Posadas, Misiones, es consultada pues al gobernador de su provincia, en un examen clínico de rutina le encontraron un soplo carotídeo izquierdo. El paciente tiene 58 a., es deportista, no tiene antecedentes de alcohol ni tabaco. Tiene antecedentes personales y familiares de hipercolesterolemia (250 mg/dl) de tres años de evolución controlada parcialmente con dieta (mantiene valores de 230 mg/dl).

Le realizan un ecodoppler carotídeo y le encuentran una estenosis del 80% a izquierda y una del 65% a derecha.

El paciente no tiene antecedentes neurológicos ni cardiológicos de ningún tipo y el examen neurológico es normal.

Cabe mencionar que al gobernador aún le restan dos años para terminar su mandato (sin posibilidades de ser reelegido).

La destacada colega es consultada respecto la medida a tomar.

Consulta por vía epistolar a cuatro especialistas: dos cirujanos cardiovasculares y dos neurólogos de la ciudad de Bs. As.

1) Cirujano Cardiovascular Nro 1: recomienda realizar AngioRNM de vasos de cuello. Si sus resultados son similares al ecodoppler plantea intervenir quirúrgicamente la carótida izquierda y al mes, si no hay complicaciones la derecha.

2) Cirujano Cardiovascular Nro. 2: recomienda completar con estudio angiográfico por cateterismo. Si los resultados se comprueban recomienda intervenir ambas carótidas en igual tiempo y orden que el Cirujano Cardiovascular Nro. 1.

3) Neurólogo 1: recomienda realizar angiografía por cateterismo con sustracción digital. Si los resultados se confirman plantea intervenir solamente la carótida izquierda.

4) Neurólogo 2: Plantea que no espera ningún beneficio de la cirugía por lo que recomienda no realizar otros estudios, indicarle al paciente antiagregación plaquetaria con AAS 300 mgrs diarios.

La Dra. R. L. decidió realizar una consulta con sus ex – compañeros de residencia con quienes tiene un grupo de conversación y consulta a través de Inter-Net a efectos de evacuar esta consulta fundamentándola en evidencia científica.

Dres Gonorazky Sergio\*, Femminini Rubén\*

### Respuesta

Estimada colega:

Un paciente con estenosis carotídea asintomática plantea los siguientes interrogantes:

1) ¿Cuál es el riesgo absoluto que padece un individuo con una estenosis carotídea asintomática de padecer un accidente cerebro vascular leve, invalidante o muerte (por el accidente cerebro vascular o por otra causa)?

2) ¿Cuál es el manejo más eficaz<sup>1</sup> y efectivo<sup>11</sup> de este tipo de hallazgo tendiente a disminuir en una magnitud relevante los riesgos descriptos en el inciso 1) (especialmente accidente cerebro vascular invalidante o muerte)?

3) ¿Cuál es el valor predictivo positivo del método diagnóstico empleado en este paciente (ecodoppler carotídeo)? ¿Son necesarios otros estudios complementarios para determinar una conducta sea médica o quirúrgica?

4) ¿En qué medida la situación social y laboral del paciente puede modificar la decisión que finalmente se adopte y, tomando en consideración la autonomía del paciente y un adecuado consentimiento informado, ¿cómo debemos asesorarlo en este caso concreto?

*La conducta a adoptar ante un paciente con estenosis carotídea asintomática es aún motivo de controversias. Tres estudios, CASANOVA<sup>2</sup> (multicéntrico, randomizado), Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Trial<sup>3</sup> (randomizado), y Veterans Affairs Cooperative Studies Protocol 167<sup>4</sup> (randomizado, controlado, multicéntrico), no encontraron beneficio estadísticamente significativo en el procedimiento de endarterectomía carotídea para la prevención de cualquier tipo de accidente cerebro-vascular o muerte. Posteriormente el ACAS<sup>5</sup>, estudio randomizado,*

\*Médico Neurólogo. Servicio de Neurología.

\*\*Médicos Residentes: Ivana Zamarbide, Marcela López, Daniel Cousseau, María C. Estragó, Pablo L. Ioli, José Vera

Jefe de Residentes: Gustavo Echevarría  
Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545 Mar del Plata. Argentina.

<sup>1</sup> *Eficacia:* grado en que un tratamiento produce un efecto beneficioso cuando se valora bajo condiciones ideales de una investigación.

<sup>11</sup> *Efectividad:* grado en que un tratamiento produce un efecto beneficioso cuando se administra bajo las condiciones habituales de la atención clínica a un grupo concreto de pacientes (R. K. Riegelman y R. P. Hirschl. "Como estudiar un estudio y probar una prueba" multicéntrico, controlado encontró algún beneficio en realizar dicho procedimiento.

En el ACAS se observó una **Reducción del Riesgo Relativo** de ACV mayor o menor o muerte, de un 53% (IC 95%: 22-72%) en los pacientes intervenidos quirúrgicamente con un seguimiento de 5 años (reducción del riesgo absoluto de un 11% para los pacientes tratados medicamente a un 5,1% para los pa-

cientes operados), con una morbi-mortalidad considerada aceptable. Las características destacadas del estudio fueron las siguientes:

El análisis estadístico para comparar los grupos en estudio se llevó a cabo utilizando el Intention-

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>	<i>Evaluación y condición prequirúrgica</i>	<i>Características de los centros</i>
<p>1) <b>edad entre 40-79 años</b></p> <p>2) <b>accesibilidad y vigilancia por 5 años</b></p> <p>3) <b>consentimiento informado</b></p>	<p>1) <b>accidentes cerebrovasculares en el territorio de la carótida en estudio o en el sistema vertebrobasilar</b></p> <p>2) <b>síntomas referidos al hemisferio contralateral en los 45 días previos</b></p> <p>3) <b>contraindicación de uso de aspirina</b></p> <p>4) <b>enfermedad concomitante que comprometa seriamente la cirugía, condición previa que produzca discapacidad o muerte a los 5 años</b></p>	<p><b>Estenosis carotídea uni o bilateral significativa hemodinámicamente que cumpla, al menos, con uno de los tres criterios siguientes:</b></p> <p>1) <b>arteriografía en los 60 días previos que indique estenosis de, al menos, 60% de reducción del diámetro (si la arteriografía fue realizada entre los 61 y los 364 días previos a la randomización, una ecografía Doppler debía verificar que la arteria no estuviera ocluida)</b></p> <p>2) <b>ecografía Doppler en los 60 días previos que mostrara una frecuencia o velocidad mayor que el punto de corte específico para el instrumental con un 95% de valor predictivo positivo (VPP)</b></p> <p>3) <b>Exámen Doppler que mostrara una frecuencia o velocidad mayor que el 90% del VPP específico del instrumental confirmado por neumopletismografía ocular realizada en los 60 días previos.</b></p> <p><b>Si el paciente se randomizaba para el grupo de cirugía, requería una arteriografía previa a la misma.</b></p> <p><b>Se estableció desde el comienzo una mínima experiencia anual y un máximo de morbimortalidad del cirujano. Se requería un mínimo anual de 12 endarterectomías carotídeas con una morbimortalidad no mayor al 3% en los últimos 50 casos. Durante el estudio se realizaron monitoreos de la morbimortalidad en cada centro.</b></p>	<p>Se estableció desde el comienzo una mínima experiencia anual y un máximo de morbimortalidad del cirujano. Se requería un mínimo anual de 12 endarterectomías carotídeas con una morbimortalidad no mayor al 3% en los últimos 50 casos. Durante el estudio se realizaron monitoreos de la morbimortalidad en cada centro</p>

To-Treat (intención de tratamiento).

Las observaciones que podemos hacer son las siguientes:

**1) Extrapolación de resultados:**

El resultado de la cirugía depende de:

a) Centro médico o quirúrgico con documentación de morbi-mortalidad perioperatoria de menos del

3%. La tasa de mortalidad a los 30 días posteriores a la cirugía fue de aproximadamente 0,1% en el ACAS<sup>1</sup> y de 0,6% en el NASCET<sup>6</sup>. Sin embargo, en un estudio en el que se investigó la mortalidad perioperatoria a los 30 días de pacientes del Medicare sometidos a endarterectomía, se observó que en los hospitales que participaron en los estudios mencionados (ACAS, NASCET) la mortalidad perioperatoria en pacientes

que no estaban involucrados en estos protocolos, aumentó hasta a un 1,4% (IC 95% 1,2-1,7%). Los valores en los hospitales que nunca participaron en estos trabajos fueron aún mayores: 1,7% (IC 95% 1,6-1,8%)<sup>7</sup>. Es difícil explicar un hallazgo de esta naturaleza, que ante todo obliga a ser muy cauteloso en la aplicación de resultados de eficacia que se encontraron en estudios controlados a la vida diaria. Una posibilidad es que podría haberse producido un efecto HAWTHORNE<sup>iii</sup> <sup>8</sup> mientras se realizaban estos estudios.

b) Selección cuidadosa de pacientes (edad, antecedentes, patologías concomitantes, expectativa de vida a los 5 años, porcentaje de obstrucción carotídea, etc.).

c) Manejo post-operatorio de los factores de riesgo modificables.

d) La falta de estratificación de la muestra en base al grado de estenosis no permite determinar si el beneficio de la cirugía es proporcional a aquel. Debido a ello puede haberse caído en el error de extender los beneficios de la cirugía a pacientes con grados leves de estenosis, subestimándolos de los pacientes con estenosis severa.

e) Tampoco está aclarado el beneficio de la cirugía para los pacientes que presentan estenosis carotídea bilateral.

## 2) Análisis de los datos estadísticos:

a) Como bien señalaron otros autores<sup>9</sup> <sup>10</sup>, el ACAS analizó la significación estadística en un solo punto (5 años) mediante la fórmula de Greenwood que resulta ser un mal método de análisis. "Al comparar tablas de vida en un punto, ignorando su estructura en otras partes, es en general ineficiente (excepto para enfermedades que sean rápidamente fatales o curables)".<sup>11</sup> Cuando se analizan datos de supervivencia deben compararse las curvas en su totalidad y no solamente un punto en el tiempo, como bien se señaló en el párrafo anterior. Si se desean comparar curvas de supervivencia pueden utilizarse la prueba del logaritmo del rango ("log-rank, que puede encontrarse en la bibliografía con otros nombres: log de rangos de Mantel, estadística log de rangos de Cox-Mantel o simplemente, estadística log de rango) o la prueba de Gehan o Generalizada de Wilcoxon<sup>12</sup>. Sin embargo, la prueba de "log-rank" "supone que los índices de riesgo en los dos grupos permanece igual a tra-

vés del período considerado"<sup>11</sup>. Esta situación no se cumple en este estudio pues la mortalidad perquirúrgica inmediata determinó una sobrevida menor al corto plazo y una sobrevida mayor en el largo plazo. En su respuesta a las críticas que señalaban el error de utilizar la fórmula de Greenwood, los autores manifestaron que al analizar sus datos con el método de log-rank obtuvieron resultados igualmente significativos ( $P=0,04$ )<sup>13</sup> sorprendiendo tanto la utilización de este método inadecuado como el que no hayan utilizado el método de Gehan o Generalizado Wilcoxon. Este método da mayor peso a los efectos inmediatos (lo cual importa en el análisis de nuestro paciente) y dado los resultados límites del método de log-rank, es altamente probable que la aplicación para el análisis del método de Gehan Wilcoxon no dará resultados estadísticamente significativos.

## 3) Importancia clínica de los resultados:

a) De acuerdo con los resultados del ACAS, el número de pacientes necesario a tratar (NNT<sup>iv</sup>) para prevenir un accidente cerebro vascular a los 2 y 5 años es alto: 67 y 17 respectivamente<sup>14</sup>.

b) Además debe tenerse en cuenta que los pacientes operados tuvieron menor riesgo, estadísticamente significativo, de cualquier tipo de ACV, pero esta reducción no tuvo significación estadística en los ACV incapacitantes.

## Conclusiones:

No hay datos publicados que prueben que la endarterectomía tenga un claro beneficio en algún subgrupo específico de pacientes asintomáticos.

Consideramos que, al momento actual, se suma al cuestionamiento de la significación estadística de los resultados encontrados, la escasa relevancia clínica de los mismos.

Sugerimos:

1. No realizar tratamiento quirúrgico.
2. Antiagregación con AAS a una dosis de 300 mg/día. (si no hay contraindicación para la misma), dado que es el tratamiento médico elegido para los casos control en los estudios analizados, con la salvedad que existen algunos estudios randomizados controlados que no demostraron un beneficio de dicha droga en la prevención primaria de stroke en pacientes con estenosis carotídea<sup>15</sup>.

<sup>iii</sup> Efecto Hawthorne: "Los sujetos que participan en una investigación (en este caso los propios cirujanos) pueden comportarse de determinada manera en gran parte porque están concientes de participar en el estudio. Si sólo se observa cierto comportamiento en la investigación, no pueden generalizarse los resultados para medios más naturales". El término "se deriva de una serie de experimentos que se llevaron a cabo en la planta Hawthorne de la Western Electric Corporation, en la cual se hicieron variar diversas condiciones ambientales como luz y horas de trabajo para determinar su efecto sobre la productividad del personal. Sin importar el cambio introducido, es decir, mejor o peor iluminación, la productividad aumentó". "En el ambiente hospitalario, el investigador afronta un doble efecto Hawthorne. Por ejemplo, si lleva a cabo un experimento sobre el efecto de una nueva rutina posoperatoria en los pacientes, las enfermeras, el personal hospitalario y también los pacientes, están concientes de su participación en el estudio y alterarán sus acciones en consecuencia"

<sup>iv</sup> NNT (Number Needed to Treat): es el número de pacientes que necesitamos tratar para evitar un evento: ¿a cuántos pacientes hay que someter al tratamiento para obtener un beneficio?

NNT = es la inversa del RRA (Reducción del Riesgo Absoluto) =  $1/RRA$

3. Control de factores de riesgo modificables conocidos.

4. Pautas de alarma para la consulta inmediata ante síntomas relacionados.

5. Información al paciente para que participe en la decisión de someterse a una intervención quirúrgica de esta índole. Esta información podría ser presentada por escrito, de la siguiente manera:

“Estimado paciente, queremos informarle acerca del problema que nos incumbe a ambos y es sobre su estenosis carotídea que aún no le ha dado ningún síntoma. Distintos estudios han intentado demostrar el beneficio de la cirugía para las personas que se encuentran en su misma situación. Por esta razón, antes de decidir si desea ser sometido a esta intervención quirúrgica, creemos que debe conocer algunos detalles acerca de esta cuestión:

a) No está claramente demostrado que exista una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de las personas operadas y las que no lo fueron, en la ocurrencia de infarto cerebral incapacitante o muerte a los 5 años de la intervención. Aunque el número de eventos fue menor entre los operados, es discutible la significación estadística de la diferencia.

b) Si aceptamos la opinión de quienes creen que el procedimiento está demostrado como útil, es necesario intervenir quirúrgicamente a 67 pacientes para que se evite un infarto cerebral isquémico o muerte a los 2 años y desciende a 17 pacientes para evitar alguno de estos eventos a los 5 años.

c) Debe conocer que, según el ACAS que fue el estudio que mostró un cierto beneficio de la cirugía en personas con problemas similares a usted, el riesgo de muerte o accidente cerebro vascular perioperatorio (dentro de los 30 primeros días posteriores a la intervención) es de 2,3%, mientras que en el grupo que recibió tratamiento médico fue de 0,4% en un período comparable. Esto significa que por cada 53 individuos intervenidos quirúrgicamente 1 tendrá un accidente cerebro vascular o muerte postquirúrgica inmediata (dentro de los 30 días) que no se produciría de no optarse por este tipo de conducta.

d) Si tenemos en cuenta los riesgos inmediatos y los beneficios supuestamente demostrados, la utilidad de la intervención recién se observarían después de dos años de la cirugía.

e) De aceptar Ud. la cirugía deberá ser intervenido en un centro que demuestra una eficacia perioperatoria similar o mejor a la de los centros que participaron en el estudio en cuestión.

f) Usted sabe que tiene una estenosis del 80% en su arteria carótida interna izquierda y del 65% de la derecha. No tenemos datos confiables, obtenidos de trabajos seriamente realizados, sobre el riesgo acu-

mulado de infarto cerebral en este tipo de pacientes. Si sabemos que los pacientes no operados con una estenosis mayor del 70% tienen un riesgo de casi un 2% anual de padecer un ACV mientras que es del 0,7% si esta estenosis se encuentra entre el 50 y el 69%.

**NOTA:** no se realiza una discusión del método diagnóstico utilizado, al habernos inclinado por la decisión no quirúrgica. El riesgo de falsos positivos con el mismo método (Ecografía Doppler) es mínimo, siendo éste suficiente para el ingreso al ACAS, si bien se considera que la arteriografía no es reemplazable como estudio prequirúrgico.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Riegelman RK, Hirsch RP. *Cómo estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura médica.* Organización Panamericana de la Salud. EUA. 1992
2. The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1229-1235.
3. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc* 1992;67:513-8.
4. The Veteran Affairs Cooperative Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *NEJM* 1993;328:221-7.
5. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8.
6. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *NEJM* 1991;325:445-53.
7. Wennnberg D, Lucas F, Birkmeyer J, et al. Variation in carotid endarterectomy mortality in the medicare population: Trial hospitals, volume, and patient characteristics. *JAMA* 1998;279:1278-81.
8. Polit D, Hungler B. *Investigación Científica en Ciencias de la Salud.* 4ta. Edición. Edit. Interamericana\*McGraw-Hill. México. 1991.
9. Barnett HJM. Do facts and figures warrant a 10-fold increase in the performance of carotid endarterectomy on asymptomatic patients?. *Neurology* 1996;46:603-8.
10. Barnett H, Eliasziw M, Meldrum H. Reply from the authors (letter). *Neurology* 1997;48:1745-8.
11. Peto R y cols. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and Examples. *Br. J. Cancer* 1977; 35:1-39
12. Dawson-Saunders B y Trapp RG. *Bioestadística Médica.* Edit. Manual Moderno. México 1993
13. Chambless Leet als. for the ACAS Executive Committee ant the ACAS Data and Safety Monitoring Committee. Clearing Up Misunderstandings about Clinical Trial Methodology: A Reply to Barnett et al.'s Commentary on the ACAS Trial. *Neurology* 1997;48:1743-5.
14. Barnett H, Meldrum H, Eliasziw M. The dilemma of surgical treatment for patients with asymptomatic carotid disease. *Ann Intern Med* 1995;123:723-5.
15. Coté R, Battista R, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A and the Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substancial carotid narrowing. *Ann Intern Med* 1995;123:649-55.