

not of symptomatic disease and comorbidities. The management should not be surgical in all cases, but in cases that require it, it should be addressed expeditiously. The control of risk factors and medical management are of critical importance in the management of this pathology.

Keywords: ischemic stroke, carotid disease, endarterectomy, guidelines

Introducción

El ictus isquémico es la segunda causa de muerte a nivel mundial. A principios la década del 2000, se consideraba que la enfermedad carotídea era la causa de 20-30% de los eventos isquémicos.² Sin embargo, en la última década, se han desarrollado múltiples estrategias para disminuir su incidencia, como mejoría en el tratamiento médico y en las terapias invasivas³, al punto que actualmente se dice que la incidencia de estos eventos ronda el 15% de todos los ictus isquémicos¹. En Europa, se estima que aproximadamente 1.1 millones de personas fallecen anualmente por causa de un ictus, y tiene un costo anual mayor a los 38 mil millones de Euros.⁴

Actualmente se considera que la prevalencia de la enfermedad aterosclerótica carotídea asintomática es de 2% para los pacientes que tienen estenosis de más de 50%, y de 0.5% para los que tienen una estenosis de más del 70%.⁷

Estrategias de búsqueda y criterios de selección

Para la confección de este documento, se utilizaron bases de datos indexadas, específicamente PubMed, Clinical Key, UptoDate y Nature Reviews Neurology.

Se utilizaron como palabras clave de la búsqueda, enfermedad aterosclerótica, intervención quirúrgica en enfermedad carotídea, guías de manejo, tratamiento médico ideal (best medical treatment) y endarterectomía carotídea.

Se buscó en estas bases de datos por un periodo aproximado de dos semanas, tras las cuales se seleccionaron estudios utilizando como criterios la fecha de publicación del estudio, su relación directa con el tema a investigar, el nivel de evidencia de cada uno, la actualidad de este con relación a la guía actual. Se utilizaron artículos en español y en inglés únicamente.

Definiciones de importancia en la enfermedad carotídea

En el caso de la estenosis carotídea asintomática, se define como la enfermedad ateromatosa de la arteria carótida presente en sujetos sin historia de eventos neurológicos transitorios o permanentes, atribuibles al territorio de dicha arteria. Así mismo, no se deben considerar los pacientes con síntomas inespecíficos, como vértigo, síncope, cefaleas, etc. como sintomáticos.^{3,7}

Por su parte, se considera que la estenosis carotídea es sintomática cuando esta se correlaciona con al menos un episodio clínico de isquemia ocular o cerebral ipsilateral en los últimos 6 meses.⁵

Por último, se deben considerar las siguientes definiciones: Primer evento, que consiste en la primera sintomatología que experimentó el paciente, aunque no consultara por el mismo. Evento pivote es el síntoma que llevó al paciente a consultar. Evento más reciente es el que ocurrió de último en el tiempo.^{1,8}

Estrategias de imágenes en el manejo de la enfermedad carotídea

La primera línea de tamizaje imagenológico en la enfermedad carotídea es el ultrasonido dúplex, esto debido a su bajo costo y disponibilidad en los centros de salud. Sin embargo, el uso de la angiotomografía computarizada y la angiografía magnética son también recomendables, ya que son útiles para determinar el grado de estenosis, sino también la extensión de las lesiones.⁸

Es importante resaltar que, si se considera que el paciente es candidato a un procedimiento de revascularización abierta o endovascular, se debe corroborar el hallazgo inicial en dúplex por medio de la angiotomografía o la angiografía magnética. O en su defecto, por dúplex de nuevo, pero de ser posible por un segundo examinador. De igual manera, cuando se considere la colocación de un stent se debe corroborar con angiotomografía o angiografía magnética, que también brinde información del arco aórtico, los vasos supra aórticos y la circulación intracraneana.⁸

El uso de los métodos no invasivos de imagenología siempre debe ser considerado en primera instancia. Esto a menos que exista una discrepancia importante entre las técnicas no invasivas, en cuyo caso se debe considerar realizar la arteriografía para comprobar los hallazgos. Esta cautela es debido al aumento en la posibilidad que se presente un ictus asociado a la arteriografía.⁸

Enfermedad carotídea asintomática

Prevención primaria

El primer paso para la prevención es el manejo médico óptimo. El cual inicia en el control de los factores de riesgo.

El tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo, no solo para la aparición, sino para la progresión de la placa de ateroma.⁹ Otro factor de riesgo importante es el sedentarismo, en un metaanálisis, niveles moderados o altos de actividad física reducen el riesgo relativo de ictus.¹⁰ Finalmente, en un metaanálisis de 25 estudios, se asoció la obesidad con un incremento significativo en la prevalencia del ictus.¹¹

El uso de antiagregantes plaquetario también se considera dentro de las estrategias. La recomendación actual consiste en aspirina a bajas dosis (75-325 mg), principalmente para la disminución de los eventos cardiacos. No existe recomendación actual de uso de doble antiagregación en los pacientes asintomáticos.¹²

La dislipidemia debe ser tratada como parte del abordaje de la enfermedad carotídea asintomática. La evidencia actual es sugestiva que el uso de estatinas reduce la incidencia de ictus a largo plazo. Adicionalmente, por la evidencia que disminuyen el riesgo cardiovascular y la baja incidencia de efectos adversos serios, se considera que su uso y recomendaciones deben ser las mismas que para la enfermedad sintomática, las cuales son LDL menor a 70 mg/dl, o bien una reducción del 50%, esto con estatinas de alta intensidad (atorvastatina 40- 80 mg, o rosuvastatina 20 -40 mg)¹³

La hipertensión se asocia con el aumento del riesgo de enfermedad carotídea. Al tratarla, no solo se ha visto una reducción de la progresión, sino además un aumento en la regresión.¹⁴ El mejor efecto está en los inhibidores de canales de calcio, donde se ha visto más reducción de la progresión. Sin embargo, los fármacos que alteran el eje renina, angiotensina aldosterona también han documentado este efecto. En la práctica, los pacientes con enfermedad carotídea asintomática deben manejar presiones inferiores a 140/90 mm Hg, y el blanco debe ser

de 85 mmHg para la presión diastólica en los pacientes con Diabetes Mellitus asociada.¹⁵

La Diabetes Mellitus se asocia a aumento de riesgo de enfermedad endotelial. Esta dobla la posibilidad de sufrir un ictus.¹⁶ Sin embargo, en los metaanálisis, no se ha encontrado evidencia de que un control glicémico estricto reduzca el riesgo de ictus. Sin embargo, se recomienda un control estricto, pues reduce el riesgo de otras complicaciones asociada a la DM-II, como es el caso de la microangiopatía.¹⁷

Revascularización en pacientes con enfermedad carotídea asintomática

La evidencia alrededor de la intervención de un paciente con enfermedad carotídea asintomática no es tan contundente, especialmente con las mejorías actuales a los esquemas de tratamiento médico. Por lo tanto, siempre se debe considerar como primera opción en tratamiento médico óptimo Sin embargo, existe un grupo de pacientes en los cuales se puede considerar la realización de una intervención. Sin embargo, a la hora de definir cuáles son estos pacientes, la AHA no define las pautas para identificarlos en ningún momento, por tal motivo, se desconoce certeramente cuales son estos pacientes. Para efectos de este documento, se consideran de alto riesgo de sufrir un ictus, y por lo tanto se ven beneficiados de ser sometidos a revascularización son los siguientes pacientes:¹⁸

- Portadores de infartos cerebrales silentes
- Progresión de la estenosis
- Área de placa grande
- Área yuxtaluminal negra grande
- Ecolucencia en la placa
- Hemorragia intraplaca
- Reserva vascular cerebral disminuida
- Embolismo espontáneo

La principal intervención será la endarterectomía carotídea. Siempre y cuando la mortalidad y la posibilidad de ictus perioperatorio sean menor a 3% de los procedimientos realizados en el centro donde se hace la intervención.¹⁹ Adicionalmente, se tienen que cumplir ciertas características los pacientes para que se considere este abordaje. En primera instancia, los pacientes deben ser divididos en dos grupos, separados por el riesgo quirúrgico. En el caso de los pacientes que poseen un riesgo quirúrgico promedio, que tienen estenosis de entre 60 y 99%, que poseen alguna de las

características que se consideran de alto riesgo y que su expectativa de vida sea mayor a 5 años.²⁰

Además de la endarterectomía, el stent también puede ser considerada, pero especialmente en pacientes que se consideren de alto riesgo operatorio.¹⁸

Enfermedad carotídea sintomática

Prevención secundaria (Manejo médico optimizado)

Como en los pacientes con enfermedad carotídea asintomática, el control de la hipertensión arterial, la Diabetes Mellitus y la dislipidemia debe ser óptimo, y las metas las mismas. A continuación, se resumen dichas metas:

- Presión arterial menor a 140/90 mmHg y diastólica menor a 85 en pacientes que además sean diabéticos
- LDL menor a 70 mg/dl o reducción del 50% del mismo
- Control estricto de glicemia

El inicio temprano de la terapia de antiagregación plaquetaria es de suma importancia, en un meta análisis se logró documentar que el uso de estos fármacos de manera temprana logra una reducción del riesgo de evento recurrente en las primeras 6 semanas de un 60% y de evento fatal en un 70%.²¹ En el caso de los pacientes con ictus menor, o bien con isquemia cerebral transitoria de alto riesgo la terapia de doble antiagregación debe ser considerada en la fase aguda, ya que reduce el riesgo de evento recurrente, sin aumentar de manera significativa el riesgo de hemorragia. Esto siempre y cuando no se trate de un evento cardioembólico. Incluso se ha visto que el beneficio es máximo en los pacientes con enfermedad extracraneal o con estenosis de la arteria cerebral media. En la primera línea se debe considerar el uso de clopidogrel. Se considera evidencia tipo IIbC.²²

En los pacientes a los que se les realiza un procedimiento, ya sea colocación de stent o bien Endarterectomía, se debe considerar el uso de terapia antiagregante previo y durante el periodo operatorio. Incluso, la recomendación en los pacientes con colocación de stent actualmente es doble antiagregación, pero únicamente durante las primeras 4 semanas posteriores al procedimiento. Sin embargo, esta última información es en gran medida traslapada del conocimiento existente en colocación de stent coronarios. No se recomienda el uso prolongado de doble antiagregación.²³

Es importante considerar el uso de gastro protección en algunos de los pacientes que utilizan fármacos antiplaquetarios. Sin embargo, existe interacción entre los inhibidores de bomba de protones y el clopidogrel, por lo que, sin factores de riesgo, se puede no utilizar estos medicamentos.²⁴ Dentro de los factores de riesgo se encuentran historia previa de sangrado gastrointestinal, adulto mayor, infección por *Helicobacter pylori* y uso concomitante de aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina anticoagulantes o esteroides.²⁵

El uso de estatinas está recomendado en los pacientes para prevención terciaria, ya que disminuyen no solo el ictus, sino otros eventos cardiovasculares. En el caso de los pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento de revascularización, el uso de estatinas previo a dicho procedimiento no debe ser interrumpido, y debe continuarse a largo plazo.¹⁸

En el caso del manejo de la hipertensión arterial, no hay estudios aleatorizados que evalúen el papel de la terapia antihipertensiva para prevención secundaria en enfermedad carotídea sintomática. Sin embargo, en un estudio de Cochrane se concluyó que bajar la presión arterial durante la etapa aguda del evento no tiene beneficio en el resultado funcional del paciente, esto es particularmente importante en los pacientes con ictus secundario a estenosis carotídea bilateral previo a la revascularización.²⁶ Sin embargo, en pacientes en los cuales se considera para endarterectomía temprana se debe considerar bajar la presión, pues presiones arteriales sistólicas menores a 180 mmHg se relacionan con menor riesgo ictus post procedimiento. Basados en esto, a los pacientes a los cuales se les considera para una endarterectomía urgente se les debe bajar su presión arterial sistólica por debajo de 180 mmHg.²⁷ Es importante tratar de manera agresiva la hipertensión posterior al procedimiento, pues las cifras elevadas se correlacionan con mayor incidencia de síndrome de hiperperfusión, hemorragia intracraneal y eventos cardíacos.²⁸ En el caso de los pacientes que tienen enfermedad carotídea sintomática, pero no se les realizará el procedimiento de emergencia, la meta de presión arterial debe ser menor a 140/90 mmHg, una vez haya pasado el periodo agudo.¹⁸

En el caso de los pacientes portadores de Diabetes Mellitus se deben manejar con las mismas metas que los pacientes con enfermedad no sintomática.²⁹

Ensayos que comparan endarterectomía con tratamiento médico

NASCET, ECST y SVACS son tres estudios en los cuales se comparó el procedimiento invasivo contra tratamiento médico, se determinó que en el grupo con estenosis menor a un 50%, no se logró prevención adicional de ictus.¹⁸ Por su parte, los pacientes con estenosis moderada (50-69%) y severa (70-99%) se obtuvieron un beneficio significativo, con una reducción relativa de riesgo (RRR) de 28% y 48% respectivamente. Y un número necesario para tratar (NNT) de 13 y 6 también respectivamente. Estos estudios documentan que conforme aumenta la estenosis, aumenta el beneficio, excepto en los pacientes portadores de una casi oclusión (95-99%), en los cuales no se ganó ningún beneficio significativo. Motivo por el cual no se recomienda la endarterectomía ni la colocación de stent en pacientes con casi oclusión a menos que presenten síntomas ipsilaterales a pesar de tratamiento médico óptimo.¹⁸

En estos estudios, se logró determinar cuáles pacientes que se encontraban en tratamiento médico adecuado estaban en mayor riesgo de sufrir un ictus, las características más prevalentes eran edad avanzada, género masculino, síntomas recientes, isquemia cerebral transitoria o ictus hemisférico, infarto cortical y las comorbilidades médicas. En lo correspondiente a las imágenes, se considera de alto riesgo las estenosis irregulares, el aumento de la severidad de la oclusión sin llegar a suboclusión, oclusión contralateral, estenosis intracraneal en tándem y falla para generar colaterales intracraneales.¹⁸

Ensayos que comparan endarterectomía con colocación de stent.

En el caso de los primeros 30 días posteriores al procedimiento, se ha documentado mayor incidencia de ictus posterior al procedimiento con la colocación del stent. La población en la cual es más significativa esta diferencia es en los adultos mayores de 60-65 años, en donde el riesgo de evento isquémico posterior al procedimiento era mayor¹⁸. En el caso de endarterectomía, edad avanzada no se asocia con aumento en el riesgo de evento post procedimiento, por lo que, en pacientes mayores de 70 años, que tengan una oclusión de entre 50-99% se recomienda la endarterectomía sobre la colocación de stent.³⁰

En lo referente a resultados a largo plazo, no existe diferencia en el riesgo de evento isquémico ipsilateral entre los dos procedimientos. Bajo esta premisa, la

decisión de realizar uno o el otro procedimiento en un paciente va a ser tomada utilizando criterios que aumenten o disminuyan el riesgo operatorio (síntomas recientes, experiencia del intervencionista o el cirujano, edad del paciente, longitud de la placa, placas calcificadas, arterias tortuosas, síntomas en aumento, oclusión contralateral, arco tipo III, arco bovino, ateroma de arco y la preferencia del paciente).¹⁸

Se considera evidencia 1ª la endarterectomía en pacientes que reportan síntomas de territorio carotídeo en los últimos 6 meses y tienen una estenosis entre 70-99%. En el caso de los pacientes que tienen estenosis menos significativas (entre 50-69%) se debe considerar también realizar la endarterectomía, sin embargo, su nivel de evidencia es más débil, siendo esta de IIaA.¹⁸

Momento de la intervención posterior al inicio de los síntomas

La endarterectomía carotídea confiere un beneficio máximo cuando se efectúa en los primeros 14 días, esto secundario a que la evidencia apunta a que el riesgo de ictus recurrente en la etapa aguda es más alto de lo que originalmente se consideró.³¹ Sin embargo, algunos estudios recomiendan realizar el procedimiento entre los 3 y los 14 días, por motivos de seguridad.³²

La colocación de stent es controversial en el periodo agudo de la enfermedad, y se considera que en los primeros 14 días es más seguro realizar una endarterectomía que colocar un stent.¹⁸

Intervención en pacientes neurológicamente inestables

Es necesario retrasar la endarterectomía en pacientes que sufran un evento incapacitante, debido a que existen mayores riesgos de transformación hemorrágica y de hemorragia intracraneal. Los pacientes con un RANKIN mayor a 3, o con un área de infarto mayor a un 30% del territorio de la cerebral media y aquellos con alteración de la consciencia no deben ser sometidos a una endarterectomía hasta que exista una mejoría neurológica significativa. Sin embargo, en pacientes con isquemia cerebral transitoria en aumento o con infarto en evolución se puede realizar una endarterectomía de emergencia (de preferencia en las primeras 24 horas) si el territorio infartado es menor a 30%.³³

Momento de la intervención en pacientes que recibieron trombólisis intravenosa

Se contraindica la endarterectomía posterior a la trombólisis intravenosa temprana (menor a 4 horas) en pacientes con déficit neurológicos severos persistentes, alto riesgo operatorio de previo, presencia de hemorragia intraparenquimatosa y en casos de disección de vasos de cuello previa o radioterapia.³⁴

En el caso de los criterios de selección, se incluyen una mejoría neurológica rápida posterior a la trombólisis, que el área infartada sea menor a un 30% del territorio de la arteria cerebral media, que exista recanalización previa del tronco principal de la arteria cerebral media, que exista una estenosis carotídea de entre 50 y 99% y que no exista evidencia de hemorragia parenquimal o edema significativo.³³

Posterior a la trombólisis, se recomienda no administrar heparina o antiagregantes plaquetarios por 24 horas, pero se debe iniciar el antiagregante antes de la intervención.³³

Adicionalmente, se recomienda que los pacientes que se someten a una intervención carotídea temprana posterior a trombólisis tengan un control estricto de la presión arterial para reducir el riesgo de hemorragia intraparenquimatosa.²⁸

Pacientes con estenosis menor a 50% que se benefician de cirugía

En la mayoría de los pacientes no existe beneficio en realizar una intervención si la estenosis es menor al 50%. Sin embargo, en un grupo de pacientes en el cual existen síntomas recurrentes y ya tienen tratamiento médico óptimo se puede considerar el procedimiento. Sin embargo, se debe valorar primero que el tratamiento médico sea óptimo.¹⁸

Cirugía en pacientes sintomáticos de alto riesgo quirúrgico

Se consideran pacientes de alto riesgo quirúrgico aquellos que tengan enfermedad cardíaca importante, enfermedad pulmonar severa, oclusión carotídea contralateral, parálisis contralateral de nervio laríngeo, cirugía radical previa de cuello, radioterapia cervical, estenosis recurrente posterior a endarterectomía y edad superior a los 80 años, en estos casos, el stent debe considerarse como una alternativa.¹⁸

Complicaciones posteriores a las intervenciones carotídeas

Complicaciones Tempranas

El evento cerebral isquémico es una de las principales complicaciones y se puede presentar en varios momentos.

El evento intraoperatorio se define como un nuevo síntoma focal que es aparente inmediatamente después de la recuperación de la anestesia. Generalmente está asociado a embolización cuando se recupera el flujo, y menos comúnmente a hipoperfusión. Es una práctica aceptada en la actualidad que un paciente que se recupere con síntomas neurológicos nuevos sea reexplorado, con la intención de descartar acumulación de trombos en el área de la endarterectomía.

En el caso del evento post operatorio, se determina cuando los síntomas aparecen después que el paciente ya se ha recuperado completamente de la anestesia. La etiología de este va a depender del tiempo de evolución. En las primeras 6 horas, la causa más común es la trombosis o el embolismo de un trombo mural. Después de 12-18 horas, la causa más frecuente es el síndrome de hiperperfusión. Existen ciertas características que se asocian con aumento del riesgo de infarto perioperatorio, dentro de las cuales se encuentran género femenino, enfermedad vascular periférica, presión arterial sistólica mayor a 180 mmHg o menor de 120 mmHg y tipo de infarto, donde los infartos hemisféricos son de mayor riesgo.

En el caso de la colocación de stent, los factores que predisponen a un evento isquémico asociado al procedimiento son arco aórtico tipo III, arco bovino, ateroma de arco, enfermedad arterial coronaria, angulación distal de la arteria carótida interna marcada, estenosis larga y estenosis en agujero de alfiler.

La inestabilidad hemodinámica debe ser abordada prontamente, inicialmente con soluciones de tipo cristaloides, en conjunto con expansores de volumen, en caso de fallar, se deben administrar vasopresores para lograr una presión sistólica de al menos 90 mmHg.³⁵

Complicaciones tardías

La infección del parche prostético se documenta entre el 0.4 y 1.8% de las endarterectomías y de estas, un tercio en los primeros dos meses del procedimiento. El resto, después de los 6 meses. Los gérmenes más frecuentes son el *staphylococoy* el *streptococo*. En estos pacientes se requiere escisión del parche y reconstrucción autóloga venosa. No se recomienda la reconstrucción con materiales prostéticos, pues aumenta la reinfección.¹⁸

La re-estenosis por lo general inicia de 3 a 6 meses posterior al procedimiento, secundaria a hiperplasia

neointimal. Los factores que predisponen a re-estenosis son fumado, hipertensión, género femenino, diabetes, diámetro carotídeo pequeño, estenosis residual.³⁶

En el caso de los pacientes que vuelven a ser sintomáticos, y se les documenta estenosis de 50-99%, deben ser reintervenidos, caso contrario de los que tienen menos de 50%, los cuales se considera que se deben manejar medicamente. Los pacientes asintomáticos con re-estenosis de 70-99% se pueden considerar para reintervención, con abordaje multidisciplinario. En el caso de los pacientes con stent, y re-estenosis asintomática del 70% o más, se recomienda que se les de manejo médico.¹⁸

Conclusión

El inicio del trabajo diagnóstico de la enfermedad carotídea se realiza con el ultrasonido Doppler, el cual se prefiere inicialmente siempre sobre la angiografía invasiva, no solo por su costo, sino por su disponibilidad y seguridad. Una vez el diagnóstico sea realizado, se debe determinar si la enfermedad del paciente es sintomática o asintomática, basándose en la definición de ambas. Sin importar que tipo de enfermedad tenga el paciente, el control de factores de riesgo y el tratamiento médico óptimo siempre deben ser la primera opción. En el caso de los pacientes con enfermedad carotídea asintomática, solo aquellos con estenosis entre 60 y 9%, con alto riesgo de ictus y expectativa de vida mayor de 5 años deben ser sometidos a una revascularización, todos los demás deberán permanecer con tratamiento médico óptimo. En el caso de los pacientes, con enfermedad sintomática que tengan estenosis mayor al 50%, la intervención debe hacerse en los primeros 14 días del evento sintomático, para lograr el máximo beneficio.

Créditos

Ninguno a mencionar.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento

Ninguna fuente de financiamiento a declarar.

Referencias

1. Cole, J. Large artery atherosclerotic occlusive disease. *Continuum Journal. American Academy of neurology*, 2017;23(1):133-157
2. Gokaldas, R. et al. Carotid Stenosis: From Diagnosis to Management. *Where Do We Stand? Curr Atheroscler Rep* (2015) 17:1
3. Dharmakidar, S. et al. Carotid Artery Stenosis: Medical Therapy, Surgery, and Stenting. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2017) 17:77
4. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Scarborough P, Rayner M. European cardiovascular disease statistics 2012. Sophia Antipolis: European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology. www.escardio.org/static_file/.../EU-Cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf
5. Lanza, G, et al. Carotid Artery Stenting: Second Consensus Document of the ICCS/ISO-SPREAD Joint Committee. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:77-93
6. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980;58:113e30.
7. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population identification of high-risk groups. *Stroke* 2014;45:2366e71
8. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:1e182
9. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromso Study. *Stroke* 2012;43:1818e23
10. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a metaanalysis. *Stroke* 2003;34:2475e81
11. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: metaanalysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010;41:e418e26.
12. King A, Shipley M, Markus H. for the ACES Investigators. The effect of medical treatments on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2013;44:542e6
13. Stone N, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz NB, Blum CB, Exkel RH. 2013 ACC/AHA guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889e934
14. Sutton-Tyrrell K, Wolfson Jr SK, Kuller LH. Blood pressure treatment slows the progression of carotid stenosis in patients with isolated systolic hypertension. *Stroke* 1994;25:44e50
15. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665
16. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2012;43:1212e7.
17. Zhang C, Zhou YH, Xu CL, Chi FL, Ju HN. Efficacy of intensive control of glucosa in stroke prevention: a meta-analysis of data from 59197 participants in 9 randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e54465.
18. A.R. Naylor et al. Editor's Choice e Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2018) 55, 3e81

19. Hirt LS. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2014;45:702e6.
20. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *NEJM* 2016;374:1011e20.
21. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener H-C, Norving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016;388:365e75.
22. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11e9.
23. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions with drug eluting stents: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2015;350:L1618
24. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomised, placebo controlled crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:65e74
25. Abraham NS. Prescribing proton pump inhibitors and clopidogrel together: current state of recommendations. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:558e64.
26. Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD000039.
27. Bond R, Narayan S, Rothwell PM, Warlow CP. on behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Clinical and radiological risk factors for operative stroke and death in the European Carotid Surgery Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:108e16
28. Naylor AR, Sayers RD, McCarthy MJ, Bown MJ, Nasim A, Dennis M, et al. Closing the loop: a 21-year audit of strategies for preventing stroke and death following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:161e70
29. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281e357
30. Howard G, Roubin GS, Jansen J, Halliday A, Fraedrich G, Eckstein H-H. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet* 2016;387:1305e11.
31. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915e24
32. Sharpe R, Sayers RD, London NJ, Bown MJ, McCarthy MJ, Nasim A, et al. Procedural risk following carotid endarterectomy in the hyperacute period after onset of symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:519e24.
33. Karkos CD, McMahon G, McCarthy MJ, Dennis MJ, Sayers RD, London NJ, et al. The value of urgent carotid surgery for crescendo transient ischemic attacks. *J Vasc Surg* 2007;45: 1148e54.
34. Bartoli MA, Squarcioni C, Nicoli F, Magnan PE, Malikov S, Berger L, et al. Early carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:512e8.
35. Nandalur MR, Cooper H, Satler LF, Nandalur KR, Laird Jr JR. Vasopressor use in the critical care unit for treatment of Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease 77 persistent post-carotid artery stent induced hypotension. *Neurocrit Care* 2007;7:232e7.
36. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1002e44
37. Ameriso S, Romano M. Manejo de la estenosis carotídea severa asintomática. *Neurología Argentina*, 2010; 2(4): 247-249