

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA MÉDICA Y BIOFÍSICA**



**Tesis Doctoral**

**CARACTERIZACIÓN DE LA PLACA CAROTÍDEA  
MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA**

Clara Inés Ruiz Guerrero

Trabajo presentado para optar al grado de doctor por la

Universidad de Sevilla

Sevilla, Mayo 2017

**Autor:**

**Clara Inés Ruiz Guerrero**

**Director:**

**Dr. Alejandro González García**

Unidad de Neurorradiología Intervencionista

Facultativo Especialista del Área de Radiodiagnóstico

Hospital Virgen del Rocío

Sevilla

**Tutor:**

**Prof. Dr. Juan José Toledo Aral**

Catedrático del Dpto. de Fisiología Médica y Biofísica

Universidad de Sevilla

**D. Alejandro González García**, Facultativo Especialista de Área de Radiodiagnóstico del Servicio Andaluz de Salud y Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla

**CERTIFICA**

Que la Tesis Doctoral titulada "Caracterización de la Placa Carotídea mediante Resonancia Magnética" ha sido realizada íntegramente por Dña. Clara Inés Ruiz Guerrero bajo mi dirección y la tutorización del Prof. Juan José Toledo Aral, Catedrático del Dpto. de Fisiología Médica y Biofísica de la Universidad de Sevilla.

Dicho trabajo está concluido y, a mi criterio, reúne todos los méritos necesarios para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Sevilla a 31 de Mayo de 2017.

**El Director**

**Dr. Alejandro González García**

**VºBº El Tutor**

**Prof. Juan José Toledo Aral**

## **INDICE DE ABREVIATURAS**

**AB** Arteria Basilar.

**ACAS** Asymptomatic Atherosclerosis Study.

**ACM** Arteria Cerebral Media.

**ACP** Arteria Cerebral Posterior.

**ACV** Accidentes cerebrovasculares.

**AF** Amaurosis Fúgax.

**AHA** American Heart Association.

**AIT** Accidente isquémico transitorio.

**ANGIO-TC** Angiografía por Tomografía Computerizada o Angio Tomografía Computerizada  
**ACM** Arteria Cerebral Media.

**ASC** Angioplastia y Stent Carotídeo.

**bFGF** Basic fibroblastic Growth Factor.

**CAM** Cellular Adhesion Molecule (Molécula de Adhesión Celular).

**CCD** Carótida Común Derecha.

**CCI** Carótida Común Izquierda.

**CI** Claudicación intermitente.

**CREST** Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial.

**DE** Desviación Estándar.

**DM** Diabetes Mellitus.

**EnC** Endarterectomía Carotídea.

**ECST** European Carotid Surgery Trial.

**ET-1** Endotelina-1.

**EVP** Enfermedad vascular periférica

**HSA** Hemorragia subaracnoidea.

**HTA** Hipertensión Arterial.

**ICAM-1** Intercellular Adhesion Molecule-1 (Molécula de Adhesión Celular Intercelular tipo I).

**ICSS** International Carotid Stenting Study.

**Ictus con LRM** Ictus con Lesiones Residuales Mínimas.

**IGF** Insuline-like Growth Factor (Factor de Crecimiento análogo a la Insulina).

**INE** Instituto Nacional de Estadística.

**IVUS** IntraVascular UltraSound (Ecografía Intravascular).

**KLF-2** Kruppel Like Factor-2.

**LDL** Low Density Lipoproteins.

**MCP-1** Macrophage Chemoattractant Protein-1.

**mRS** Escala de Rankin modificada.

**NAD(P)H** oxidasa Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato Oxidasa.

**NASCET** North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial.

**NF- $\kappa$ B** Nuclear Factor Kappa-Beta (Factor Nuclear Kappa-Beta).

**NO** Nitric Oxide (Oxido Nítrico).

**OMS** Organización Mundial de la Salud.

**PAI-1** inhibidor del activador del plasminógeno.

**PDGF** Platelet Derived Growth Factor (Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas).

**PET** Tomografía por Emisión de Positrones (Positron Emission Tomography).

**RM** Resonancia Magnética.

**SEN** Sociedad Española de Neurología.

**TC** Tomografía Computerizada.

**TCO** Tomografía de Coherencia Óptica.

**TGF- $\beta$**  Transforming Growth Factor  $\beta$  (Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$ ).

**TOF- MIP** Time of Flight Maximum Intensity Projection o secuencia Time of Flight en Proyección de Máxima Intensidad.

**VCAM-1** Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (Molécula de Adhesión Celular Vascular tipo I).

**VEGF** Vascular Endothelial Growth Factor (Factor de Crecimiento Endotelial).

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1 .....	página 12
Tabla 2 .....	página 19
Tabla 3 .....	página 33
Tabla 4 .....	página 39
Tabla 5 .....	página 52
Tabla 6 .....	página 53
Tabla 7 .....	página 54
Tabla 8 .....	página 55
Tabla 9 .....	página 56
Tabla 10 .....	página 57
Tabla 11 .....	página 58
Tabla 12 .....	página 59
Tabla 13 .....	página 60
Tabla 14 .....	página 62
Tabla 15 .....	página 63
Tabla 16 .....	página 77
Tabla 17 .....	página 85
Tabla 18 .....	página 86
Tabla 19 .....	página 86
Tabla 20 .....	página 86

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1 .....	página 4
Figura 2 .....	página 28
Figura 3 .....	página 29
Figura 4 .....	página 29
Figura 5 .....	página 30
Figura 6 .....	página 30
Figura 7 .....	página 31
Figura 8 .....	página 38
Figura 9 .....	página 40
Figura 10 .....	página 41
Figura 11 .....	página 42
Figura 12 .....	página 43
Figura 13 .....	página 44
Figura 14 .....	página 44
Figura 15 .....	página 45
Figura 16 .....	página 45
Figura 17 .....	página 46
Figura 18 .....	página 47
Figura 19 .....	página 47
Figura 20 .....	página 48
Figura 21 .....	página 49
Figura 22 .....	página 67
Figura 23 .....	página 85



## INDICE

INTRODUCCIÓN	4
1.- Accidentes cerebrovasculares.	4
1.1 Definición y clasificación de los accidentes cerebrovasculares.	4
1.2 Epidemiología de los accidentes cerebrovasculares.	5
2.1. Introducción. Definición de arteriosclerosis.	8
2.2. Fisiopatología.	9
2.2.1. Causas de la arteriosclerosis.	9
2.2.2. Estructura de la pared arterial. Componentes de la íntima arterial.	10
2.2.3. Reacción de los componentes de la íntima a los factores de riesgo e interacción entre ellos en la génesis y progresión de la placa arteriosclerótica.	10
2.2.4. Progresión de la placa arteriosclerótica. Hemorragia intraplaca.	12
2.2.5. Progresión de la placa arteriosclerótica: Remodelamiento positivo y remodelamiento restrictivo.	13
2.2.6. Progresión de la placa arteriosclerótica: Trombosis y estenosis.	14
2.2. Clasificación histológica de la placa arteriosclerótica.	16
3.- Definición de lesión culpable y placa vulnerable o inestable.	20
4.- Estado actual.	22
4.1. Indicaciones de endarterectomía carotídea. Tratamiento endovascular.	22
4.2. Caracterización de la placa arteriosclerótica por métodos de imagen.	24
4.2.1. Métodos de imagen invasivos.	24
4.2.1. Métodos de imagen no invasivos.	25
5.- Imagen por resonancia magnética.	27
5.1. Identificación de los componentes de la placa por RM.	27
5.2. Inflamación de la placa.	32
5.3. Estudio cualitativo de la placa arteriosclerótica.	32
5.4. Estudio cuantitativo de la placa aterosclerótica.	33
HIPOTESIS	34
OBJETIVOS	35

1.- Objetivo principal.	35
2.- Objetivos secundarios.	35
MATERIAL Y METODOS	36
1.- Criterios de inclusión y exclusión.	36
2.- Protocolo de RM carotídea.	38
2.1. Secuencias empleadas.	39
Secuencias en "sangre blanca"	41
Secuencias en "sangre negra"	41
2.2 Postprocesado	43
3.- Resonancia Magnética cerebral, secuencia de difusión.	48
4.- Angioplastia con balón y colocación de stent carotídeos (ASC).	48
5.- Análisis estadístico	50
DISCUSION	64
BIBLIOGRAFÍA	79
ANEXO 1	85

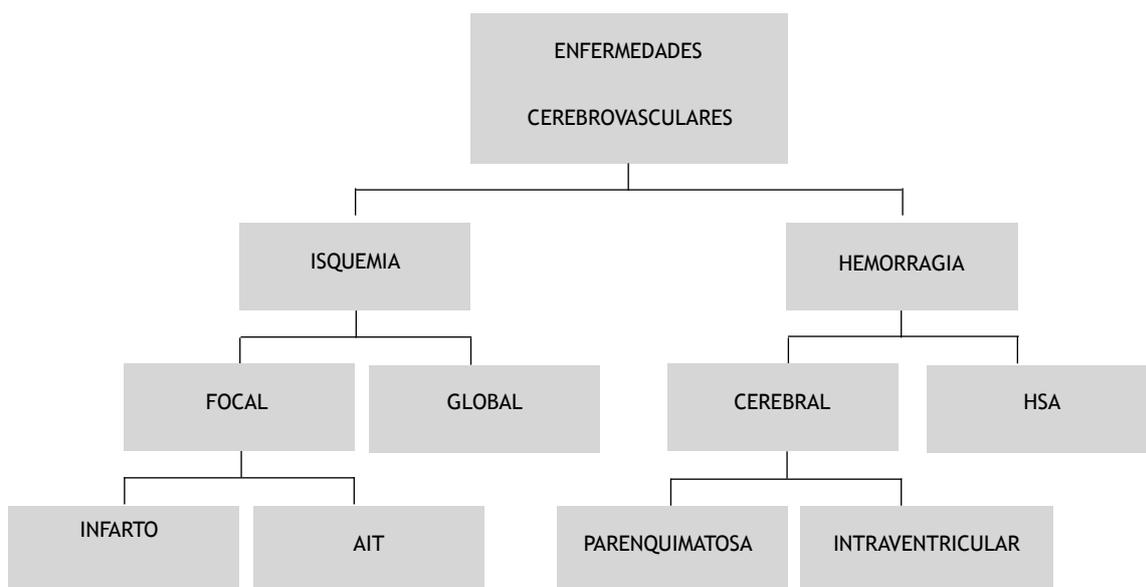
## INTRODUCCIÓN

### 1.- Accidentes cerebrovasculares.

#### 1.1 Definición y clasificación de los accidentes cerebrovasculares.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los accidentes cerebrovasculares (ACV) o ictus como un “síndrome caracterizado por un rápido desarrollo de un disturbio clínico focal o global de la función cerebral, cuyos síntomas duran al menos 24 horas o llevan a muerte sin otra causa aparente que el origen vascular”<sup>1</sup>.

Los accidentes cerebrovasculares (AVC) se clasifican en **isquémicos** que, de acuerdo con el estudio Iberictus, representan el 80.5% de los ictus en España; y **hemorrágicos**, que comprenden casi el 20% restante<sup>2</sup>. Los AVC hemorrágicos se dividen en **hemorragia subaracnoidea (HSA)** y **hemorragia cerebral**. Dentro de los AVC isquémicos se puede distinguir entre la **isquemia cerebral global**, que afecta a todo el encéfalo, como sucede en casos de bajo gasto cardiaco, y la **isquemia cerebral focal**, que es la forma más común, donde se encuentra afectada un solo área del encéfalo (Fig.1). Según su duración, la isquemia cerebral focal se puede clasificar en **ataque isquémico transitorio (AIT)** y el **infarto cerebral**. El AIT es un episodio de isquemia cerebral focal o monocular (denominándose en este último caso amaurosis fugax) de duración inferior a 24 horas no asociado a lesión en neuroimagen. El infarto cerebral produce un déficit neurológico que persiste más de 24 horas con necrosis tisular demostrable en pruebas de imagen<sup>3</sup>.



**Fig 1. Enfermedades Cerebrovasculares.** Adaptado de Arboix A et al. **HSA** Hemorragia subaracnoidea; **AIT** Accidente isquémico transitorio.

Según su etiología se pueden distinguir cinco categorías de ictus isquémico<sup>4,5,6</sup>:

1. Infarto aterotrombótico. Arteriosclerosis de arteria grande. (20,9% de los ictus isquémicos)
  - con estenosis  $\geq$  50% de la arteria extracraneal correspondiente o de una arteria intracraneal de gran calibre (arteria cerebral media (ACM), arteria cerebral posterior (ACP) o arteria basilar (AB))
  - o con estenosis  $<$  50% de una arteria intracraneal de gran calibre con al menos dos de los siguientes factores de riesgo: edad  $\geq$  50 años, hipertensión, diabetes mellitus (DM), tabaquismo o hipercolesterolemia.
2. Embolismo cardiaco. (Causa del 25,6% de los ictus isquémicos)
3. Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. (Causa del 20,5% de los ictus isquémicos). Infarto lacunar. Infarto en el territorio de una arteria perforante en un paciente con hipertensión arterial (HTA) conocida.
4. Infarto cerebral de varias etiologías. (Causa del 6,9% de los ictus isquémicos). En esta categoría se incluyen aquellos pacientes en los que se encuentra simultáneamente más de una causa de ictus.
5. Otros. (Causa del 26,2% de los ictus isquémicos). Aquí se incluirían tanto las causas menos frecuentes como aquellos casos en los que el estudio del paciente no permite establecer una causa.

## 1.2 Epidemiología de los accidentes cerebrovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad según los datos de la OMS<sup>7</sup>. Se estima que en 2008 murieron por esta causa 17,3 millones de personas. 7,3 millones de esas muertes se debieron a cardiopatía coronaria y 6,2 millones a ictus<sup>8</sup>. Fuera del grupo de enfermedades cardiovasculares, el ictus constituye la tercera causa de muerte a nivel mundial<sup>9</sup> y se prevé que el grupo de enfermedades cardiovasculares, sobre todo la cardiopatía y el ictus, sigan siendo la principal causa de muerte en los próximos años<sup>10</sup>.

A nivel nacional, de acuerdo con los datos publicados por el INE, en 2012 las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de muerte (30,3%), siendo la primera causa de mortalidad femenina (282,2 muertes por cada 100.000) y la segunda entre los hombres (239,4 por cada 100.000). En concreto las enfermedades cardíacas isquémicas ocuparon el primer lugar en número de defunciones, aunque con un descenso del 0,2% respecto al año anterior, seguidas de las enfermedades cerebrovasculares, que aumentaron un 2,3%<sup>11</sup>.

Unos de los principales factores de riesgo del ictus es la edad avanzada<sup>11</sup>. Según las previsiones de envejecimiento de la población de la OMS, la población mundial mayor de 60 años doblará su porcentaje de un 11 a un 22% entre 2000 y 2050. Lo que significa que el número de personas mayores de 60 años aumentará de 605 millones a 2 billones en dicho periodo. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), dentro de 10 años en España residirán 9,7 millones de personas mayores de 64 años, 1,5 millones más que en la actualidad (un 17,6% más)<sup>12</sup>, por lo que cabe esperar un aumento de la incidencia del ictus paralelo a este envejecimiento.

Además el ictus constituye la causa más importante de invalidez o discapacidad a largo plazo en el adulto y la segunda causa de demencia en adultos por las secuelas que quedan en los supervivientes<sup>8,12</sup>. Se estima que a los 6 meses del ictus un 58,5% de los pacientes sobreviven, quedando el 44% de ellos con una dependencia funcional. Tras el primer episodio de ictus, la recurrencia es la principal responsable de discapacidad y muerte: la mortalidad aumenta un 73% y la dependencia funcional un 39% en los casos de ictus recurrente<sup>12</sup>. En el caso del AIT el riesgo de presentar un ictus en los primeros 90 días tras el mismo es de un 10% aunque la mayoría ocurren en las 48 horas siguientes al AIT<sup>13</sup>. Para estratificar el riesgo de recurrencia de ictus en individuos que han sufrido un AIT previo, se han propuesto algunas escalas basadas en características clínicas. Las más destacadas son: la escala de California<sup>14</sup>, la ABCD<sup>15</sup> y la escala ABCD2<sup>16</sup> (anexo 1). Esta última recoge elementos descritos en las otras dos y proporciona un mayor grado de predicción. Los parámetros clínicos incluidos son la edad, el valor de la presión sanguínea arterial en la primera toma, la presentación de déficit motor o alteración del lenguaje aislada, la duración de la clínica, y el antecedente de diabetes. Los pacientes de alto riesgo según esta escala tienen un riesgo de presentar un ictus isquémico tras un AIT del 18% en los primeros 90 días tras el mismo<sup>16</sup>. La estratificación del riesgo de ictus isquémico tras un AIT se puede hacer de forma más precisa si se combina la secuencia de difusión en RM con las escalas clínicas<sup>17</sup>.

Se estima que la morbimortalidad de los pacientes que han sufrido un ictus isquémico lastra gravemente la economía de la sociedad, al suponer entre el 3 y el 4% del gasto sanitario en los países de rentas elevadas<sup>12</sup>.

Por lo tanto el ictus isquémico constituye actualmente una patología importante en occidente por su mortalidad, por las secuelas que quedan en los supervivientes y por el gasto económico y social que genera, cuya incidencia, muy ligada a la edad y a otras enfermedades cardiovasculares, aumentará debido fundamentalmente al envejecimiento de la población.

## 2.- Arteriosclerosis carotídea.

### 2.1. Introducción. Definición de arteriosclerosis.

La arteriosclerosis es un proceso sistémico que afecta a la pared arterial de todas las arterias del organismo, siendo el ictus isquémico, los eventos cardiovasculares o la claudicación intermitente manifestaciones de la misma, dependiendo de la localización y evolución de las placas arterioscleróticas, que son las lesiones propias de este proceso<sup>18</sup>.

Las placas arterioscleróticas son placas fibroadiposas que se desarrollan en la íntima arterial y sobresalen hacia la luz del vaso de modo variable, disminuyendo el calibre de la luz arterial, produciendo conforme se van desarrollando un debilitamiento de la media subyacente. Suelen ser excéntricas, es decir, que afectan a una parte de la circunferencia del vaso, aunque tienden a coalescer<sup>18,19</sup> y se sitúan típicamente en aquellas localizaciones donde el flujo laminar, propio de segmentos rectos, cambia a turbulento, característico de segmentos arteriales irregulares como las bifurcaciones, ramificaciones y las curvas<sup>18,20</sup>. Los lechos vasculares más afectados por orden decreciente son la aorta abdominal, las arterias coronarias, las arterias ilíacas y femorales y la bifurcación carotídea<sup>19</sup>.

Las placas de ateroma desarrolladas o maduras presentan componentes bien diferenciados. La capa más superficial en contacto con la luz arterial se denomina envoltura fibrosa o **“cap fibroso”** y está compuesta por células musculares lisas en proliferación y tejido conjuntivo bastante denso que da un aspecto más firme a esta región de la placa y que está conformado por una matriz extracelular compuesta de colágeno, elastina, proteoglicanos y neovasos. Entre los componentes del cap fibroso se encuentran también escasos macrófagos, células espumosas y linfocitos. Existe una mayor concentración de estas células hacia los extremos del cap fibroso y algo en profundidad, en lo que se conoce como **“hombro de la placa”**.

El centro de la placa se denomina centro necrótico o **“core lipídico-necrótico”** y contiene una masa desorganizada de lípidos extracelulares (fundamentalmente colesterol y sus ésteres), cristales de colesterol, fibrina, trombo en diversas fases de organización, diversas proteínas del plasma, restos

celulares y células espumosas, en su mayoría macrófagos cargados de lípidos aunque también existen algunas células musculares lisas que acumulan lípidos.

## 2.2. Fisiopatología.

Últimamente se ha avanzado mucho en la investigación sobre la fisiopatología de la placa arteriosclerótica, aunque quedan muchos interrogantes sin responder sobre su evolución. En las placas carotídeas el conocimiento disponible actualmente procede de estudios de autopsias y especímenes de endarterectomía en humanos y de estudios en animales. En las autopsias y especímenes de endarterectomía, se estudian las lesiones en un momento determinado de su progresión, siendo imposible un seguimiento en el tiempo que ayude a determinar su historia natural. Los estudios en animales de laboratorio, fundamentales hoy en día, se realizan sobre placas asintomáticas presentes en animales genéticamente modificados para presentar hipercolesterolemia, por lo que el desarrollo de las placas está acelerado y se aleja de la realidad<sup>18,21</sup>. A esto se suma la imposibilidad de estudiar todos los tipos de lesiones ya que es raro que las placas evolucionen más allá de un tipo IV de la clasificación de la American Heart Association (AHA)<sup>21</sup> (tabla 2). Por estos motivos se conocen mejor las causas, origen y arquitectura de las placas (se han clasificado las placas en diferentes tipos según su composición histológica, ver clasificación histológica de la AHA) que sus mecanismos de progresión, evolución y la asociación de su composición a las diversas manifestaciones clínicas (ictus isquémico, AIT o amaurosis fugax en el caso de la placa carotídea).

### 2.2.1. *Causas de la arteriosclerosis.*

La arteriosclerosis es un proceso multicausal relacionado con **factores de riesgo cardiovascular** que podríamos denominar “clásicos”: el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes mellitus y el sexo masculino<sup>18,19</sup>. También parece existir una cierta **predisposición genética**, puesto que suele existir una historia familiar<sup>18</sup>. Una de las causas que parece tener más peso en la génesis de las placas es la **concentración de lipoproteínas** que contienen apolipoproteína B, siendo las **LDL** (Low Density Lipoprotein) las más numerosas. En animales de laboratorio una alta concentración de LDL puede por sí misma ser suficiente para originar una placa, aunque aunque en la realidad ésta es el resultado de la interacción de varios factores<sup>18</sup>. Otro factor importante en el inicio y progresión de la placa es la **pérdida del flujo laminar**. A medida que la placa va creciendo cambia la arquitectura de la pared

arterial y, por tanto, cambia el patrón de flujo local, que puede pasar a más turbulento. Es posible que el flujo arterial desempeñe también un papel importante en la ruptura de la placa de ateroma <sup>18,20</sup>.

### *2.2.2. Estructura de la pared arterial. Componentes de la íntima arterial.*

La pared arterial está formada por tres capas que son, desde fuera hacia la luz arterial la túnica adventicia, la túnica media y la túnica íntima. La túnica adventicia está formada por colágeno y fibroblastos y contiene los vasa vasorum. La túnica media está formada por células musculares lisas dispuestas circunferencialmente en una capa más interna y longitudinalmente en su capa más externa. Las arterias intracraneales presentan la particularidad de carecer de lámina elástica externa entre la túnica media y la túnica adventicia.

La túnica íntima es la capa más interna de la pared arterial. Es en esta capa donde se desarrollan las placas de ateroma. Se encuentra separada de la media por la lámina elástica interna, que falta parcial o totalmente en las bifurcaciones, ramificaciones de vasos y en las curvas, coincidiendo con los lugares donde el flujo es turbulento y se desarrollan las placas de ateroma. El espesor de la íntima normal es variable, de 0.1 a 1.0 mm. Bajo el endotelio, que es la primera capa de células intimales que se encuentra en contacto con el torrente sanguíneo, se distinguen dos regiones. En primer lugar se encuentra la llamada “capa rica en proteoglicanos” que contiene abundantes proteoglicanos, fibras elásticas, células musculares lisas ricas en retículo endoplasmático rugoso (o de tipo sintético) y células musculares lisas ricas en fibras contráctiles de actina y miosina (o de tipo contráctil). Más profundamente y adyacente a la túnica media se encuentra la capa musculoelástica cuya matriz presenta un mayor contenido en colágeno y fibras elásticas y donde el tipo celular predominante son las células musculares lisas de tipo contráctil<sup>22</sup>.

### *2.2.3. Reacción de los componentes de la íntima a los factores de riesgo e interacción entre ellos en la génesis y progresión de la placa arteriosclerótica.*

El endotelio colabora en procesos importantes como la coagulación, el mantenimiento del tono arterial y en diversos mecanismos antiinflamatorios.

Además, el endotelio produce y expresa moléculas que *impiden la trombosis, regulan el tono arterial y tienen una función antiinflamatoria*<sup>23</sup>. En la tabla 1, se resumen las sustancias más importantes producidas por el endotelio y sus efectos. Es especialmente interesante la baja adhesividad en condiciones basales de los leucocitos a las células endoteliales, debido a la escasa expresión de receptores VCAM-1 por éstas, mediada por el factor Kruppel Like 2 (KLF2)<sup>18,19,23</sup>.

El endotelio es sensible a estímulos de índole física, como el flujo turbulento y de índole humoral, como las altas concentraciones de LDL, el resto de factores cardiovasculares clásicos y la inflamación<sup>18,20,23</sup>. Estos estímulos afectan a la expresión y transcripción génicas de la célula endotelial originando una “**disfunción endotelial**”, pasando del estado antitrombótico – antiinflamatorio basal a un estado protrombótico – proinflamatorio (*tabla 1*). La célula endotelial disfuncionante aumenta su permeabilidad a las LDL y la adhesividad de los leucocitos por la expresión de V-CAM (por la expresión de Factor Nuclear- $\kappa\beta$ ) e I-CAM. Mediante la producción de MPC-1 (Macrophage Chemoattractant Protein-1) las células endoteliales facilitan el paso de los leucocitos a la íntima<sup>18,23,24,25</sup>.

El endotelio también participa en los procesos oxidativos, fundamentales en la arteriosclerosis, al aumentar la producción del anión superóxido y de angiotensina II (ésta última potencia la actividad de las NAD(P)H oxidasas) y la inhibición de la superóxido dismutasa, enzima con función antioxidante<sup>23,24,25</sup>.

Las LDL integradas en la íntima serán fagocitadas por las células musculares lisas y los macrófagos allí presentes y por los leucocitos migrados desde el torrente sanguíneo dando lugar a las “células espumosas” que atraen a más leucocitos y activan más a las células endoteliales mediante la secreción de sustancias quimiotácticas<sup>18,19,20</sup>. Las células espumosas oxidan las LDL que se depositan en la matriz intimal<sup>18</sup>. Las LDL oxidadas promueven la inflamación por su acción quimiotáctica sobre los leucocitos y por el efecto activador que ejercen sobre las células endoteliales<sup>19,23,24</sup>.

Todas estas cascadas de activación de mecanismos inflamatorios y oxidativos interconectados conducen a la consolidación de un círculo vicioso cuyo resultado es un aumento de lípidos en la íntima, primero intracelulares en las células espumosas y luego extracelulares, mayor número de células espumosas e inflamatorias, mayor inflamación, apoptosis y muerte celular de las células

espumosas, con liberación de su contenido lipídico al core. Los lípidos extracelulares y los productos de degradación celular formarán el core lipídico-necrótico, que ocupa el centro de la placa y cuya acumulación progresiva contribuirá a la progresión de la misma.

Además de la acumulación de lípidos en el core necrótico lipídico existen otros procesos que determinan la evolución de la placa como son la hemorragia intraplaca y la trombosis de la misma. Esta última junto con el porcentaje de sección de la arteria englobada por el core lipídico-necrótico influyen en el grado de estenosis causado por la placa, como se verá a continuación.

**TABLA 1. SUSTANCIAS PRODUCIDAS POR EL ENDOTELIO EN CONDICIONES BASALES Y CUANDO ES ESTIMULADO POR LOS DIFERENTES FACTORES CAUSANTES DE LA ARTERIOSCLEROSIS<sup>23, 25</sup>.**

**NO:** Nitric Oxide. **TGF- $\beta$ :** Transforming Growth Factor  $\beta$ . **ET-1:** Endotheline-1; Endotelina-1. **PDGF:** Platelet Derived Growth Factor. **bFGF:** basic Fibroblastic Growth Factor. **IGF:** Insuline-like Growth Factor. **PAI-1:** inhibidor del activador del plasminógeno. **CAM:** Cellular Adhesion Molecule. **VCAM-1:** Vascular Cellular Adhesion Molecule-1. **ICAM-1:** Intercellular Adhesion Molecule-1. **NF- $\kappa$ B:** Nuclear Factor Kappa-Beta. **VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor.

ENDOTELIO EN EQUILIBRIO		ENDOTELIO DISFUNCIONANTE	
<b>Vasodilatadores</b>	NO, prostaciclina, bradicinina, CNP	<b>Vasoconstrictores</b>	ET-1, angiotensina-II, tromboxano A <sub>2</sub> , radicales oxidantes, prostaglandina H <sub>2</sub> .
<b>Antiproliferativos</b>	NO, prostaciclina, TGF- $\beta$ , heparán sulfato.	<b>Pro-proliferativos</b>	ET-1, angiotensina-II, radicales oxidantes, PDGF, bFGF, IGF, interleucinas.
<b>Antitrombóticos</b>	NO, prostaciclina, trombomodulina, activador del plasminógeno, proteína C, inhibidor del factor tisular, factor de von Willebrand.	<b>Pro-trombóticos</b>	ET-1, radicales oxidantes, PAI-1, tromboxano A <sub>2</sub> , fibrinógeno, factor tisular.
<b>Antiinflamatorios</b>	Fibrinógeno	<b>Pro-inflamatorios</b>	CAMs (P- y E- selectina, ICAM, VCAM) quimioquinas, NF $\kappa$ . $\beta$
		<b>Permeabilidad</b>	Receptor para productos avanzados de la glicoxilación.
		Angiogénesis	VEGF

#### 2.2.4. Progresión de la placa arteriosclerótica. Hemorragia intraplaca.

En las placas arterioscleróticas avanzadas (a partir del tipo IV de la clasificación histológica de la AHA, (tabla 2) se ha observado la presencia de vasos frágiles de pequeño tamaño denominados neovasos<sup>26</sup>. Al parecer, éstos proceden en su mayoría de los vasa vasorum de la adventicia, aunque

también pueden derivar de la invaginación del endotelio luminal<sup>23,26</sup>. Los neovasos están tapizados por un “microendotelio” que presenta la misma disfunción endotelial, o incluso mayor, que el “macroendotelio” de la arteria donde se encuentra la placa<sup>23</sup>. Además de constituir una fuente de oxígeno y nutrientes para la placa de ateroma, la presencia de neovasos aumentan de la superficie de adhesión, migración y activación de leucocitos al expresar el microendotelio V-CAM<sup>18,23</sup>. Los neovasos son extremadamente frágiles, ya que carecen de células de soporte, por lo que son propensos a la ruptura.

En ocasiones el cap fibroso se fisura, normalmente en el hombro de la placa, y dejar pasar sangre del torrente sanguíneo al interior de la placa<sup>21,22</sup>.

La hemorragia intraplaca, que es más frecuente en las lesiones que causan de un 50 a un 75% de estenosis luminal, contribuirá a un aumento de macrófagos espumosos en la capa fibrosa y del tamaño del core lipídico-necrótico. Los productos derivados de la degradación de la hemorragia actúan estimulando la migración y proliferación de células inflamatorias y células musculares lisas y la producción de proteínas de matriz por estas últimas<sup>18,23</sup>. El colesterol libre del core lipídico necrótico procede no sólo de las células apoptóticas y de los macrófagos espumosos sino también de la membrana plasmática de los eritrocitos de la hemorragia intraplaca<sup>27</sup>.

#### *2.2.5. Progresión de la placa arteriosclerótica: Remodelamiento positivo y remodelamiento restrictivo.*

De acuerdo con las observaciones de Glagov et al<sup>28</sup> en placas arterioscleróticas coronarias, la progresión de placa de ateroma no produce una disminución secundaria de la luz arterial hasta que la placa no afecta al 40% de la sección de la arteria. Antes de llegar a este umbral crítico, se produce un aumento de la sección total de la arteria sin disminución de la luz arterial, es decir, existe una distensión de la pared arterial. Este fenómeno se conoce como **“remodelamiento positivo”** o **“fenómeno de Glagov”** y explica la existencia de placas de tamaño considerable que no causan una estenosis secundaria importante.

Varios estudios histológicos y de ecografía intravascular en coronarias<sup>29, 30</sup> y mediante TC y RM en carótidas<sup>31,32</sup> han demostrado que las placas con un remodelamiento positivo están asociadas a la

presencia de un mayor core lipídico, mayor densidad de macrófagos, hemorragia intraplaca, ruptura del cap fibroso y cap fibroso fino, factores todos ellos asociados con un mayor riesgo de ictus.

Una vez que la placa sobrepasa el umbral crítico de Glagov (40% de la sección de la arteria) aparece la estenosis o “**remodelamiento negativo**”, importante en la fisiopatología de los eventos isquémicos secundarios a arteriosclerosis y actualmente único criterio para endarterectomía. Llegados a este punto, se ha observado una pérdida de células musculares lisas en la túnica media, hecho que parece estar relacionado con la limitación de la capacidad adaptativa de ésta <sup>21</sup>. La ruptura y reparación repetidas de la placa también juegan un papel importante en el remodelamiento negativo como se verá a continuación.

#### 2.2.6. Progresión de la placa arteriosclerótica: Trombosis y estenosis.

Tanto la **formación de un trombo** en la superficie de la placa como la **disminución del calibre de la luz arterial** secundario a su crecimiento pueden dar lugar, independientemente o asociados, a un ictus isquémico.

Se desconoce la secuencia exacta de acontecimientos que da lugar a una trombosis de la placa. En base a sus estudios sobre la placa arteriosclerótica en las arterias coronarias, Virmani et. al<sup>21</sup> proponen tres mecanismos de trombosis, también válidos para la placa carotídea. **La ruptura del cap fibroso** consiste en una solución de continuidad del cap, previamente adelgazado, que pone en contacto el core necrótico-lipídico altamente trombogénico con el torrente sanguíneo. **La erosión de la placa** deja expuesta la íntima subyacente rica en factores trombogénicos al torrente sanguíneo, desencadenándose una trombosis sin ruptura del cap fibroso. Por último los “**nódulos cálcicos**” intimaes de morfología redondeada que protruyen hacia la luz arterial se asocian a una disrupción sin ruptura de la arquitectura del cap fibroso que desencadena una trombosis cuya fisiopatología no se ha comprendido del todo<sup>21</sup>.

La mayoría de las trombosis arteriales coronarias y carotídeas son secundarias a una ruptura del cap, un porcentaje menor a erosión de la placa, que es más frecuente en las placas coronarias que en las carotídeas. El mecanismo de trombosis menos frecuente y menos conocido es el del nódulo cálcico, que se da algo más en la placa carotídea que en la placa coronaria<sup>27</sup>.

Los mecanismos de trombosis se han asociado a placas con determinadas características histológicas. **La ruptura del cap** aparece asociada a placas con un cap adelgazado, abundante infiltrado inflamatorio formado fundamentalmente por macrófagos y un core necrótico-lipídico bien desarrollado. Estas placas son la principal causa de trombosis en varones y mujeres mayores de 50 años y están asociadas a hiperlipidemia<sup>21</sup>. **Las placas erosionadas** se caracterizan en su mayoría por presentar un cap formado por células musculares lisas, matriz extracelular rica en proteoglicanos y un core lipídico poco abundante o incluso ausente. El mecanismo por el que se desencadena la trombosis en este tipo de placa podría ser el vasospasmo. Son la principal causa de trombosis en mujeres menores de 50 años y en fumadores<sup>21</sup>. **Las placas con nódulo calcificado** parecen asociarse a placas cicatrizadas<sup>21, 27</sup>.

De todas las lesiones precursoras de trombosis la mejor conocida es la ruptura del cap, que va precedida de un adelgazamiento del mismo. El adelgazamiento del cap se debe en parte a la baja capacidad de replicación de las **células musculares lisas intimaes**, a su muerte por apoptosis y a la disminución de la síntesis de colágeno por parte de las mismas, que hace que el cap sea menos elástico y más propenso a la ruptura<sup>34</sup>. Los **macrófagos**, muy abundantes en este tipo de placas, **producen proteasas** que degradan la matriz del cap debilitándolo y haciéndolo cada vez más fino. Estas mismas proteasas parecen estar implicadas en el remodelamiento positivo<sup>35</sup>. También son producidos por los **macrófagos** el **factor tisular**, que favorece el inicio de la cascada trombótica, y el **inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)** que inhibe la actividad del fibrinógeno aumentando la estabilidad del trombo.

Cuando el cap fibroso se rompe, el contenido de la placa de ateroma entra en contacto con la luz arterial y se produce una trombosis en la superficie de la placa. En ocasiones esta trombosis puede ser fatal conduciendo a una obstrucción del vaso portador, como ocurre en la circulación coronaria, o a un embolismo distal, normalmente sin oclusión arterial, más frecuente en arterias de mayor calibre y flujo como las carótidas<sup>28</sup>. En cualquier caso, se produce una interrupción secundaria del flujo y una isquemia distal. En otras ocasiones la ruptura puede repararse quedando el trombo incorporado a la placa y contribuyendo a su crecimiento y a la estenosis de la luz arterial por el fenómeno de

remodelamiento restrictivo<sup>35</sup>. La ruptura y reparación de la placa de forma repetida está asociada a la estenosis. La fibrina intramural que aparece durante la reparación intimal podría producir una retracción de la pared arterial y ser uno de los factores que limitan la capacidad adaptativa de la arteria, junto con la pérdida de la capacidad adaptativa de la túnica media como ya se ha visto anteriormente. El colágeno producido durante la reparación daría lugar a la aparición de una íntima más rígida que también puede favorecer el viraje de remodelamiento positivo a remodelamiento negativo.

La reparación de la placa rota cambia la configuración de la superficie de la misma, haciendo que la relación entre ésta y el flujo sanguíneo sea diferente, de modo que los lugares más propensos a la ruptura y al desarrollo de un nuevo core lipídico necrótico también cambian. Ésto explica la existencia de placas con un aspecto multiestratificado "multilayered fibroatheroma"<sup>36</sup> y explicaría la asociación entre las placas fibrocálcicas y la estenosis arterial grave<sup>21</sup>. Se desconoce el motivo por el que las placas rotas evolucionan hacia la trombosis y aparición de sintomatología o hacia la reparación del cap roto con inclusión del trombo y progresión de la placa con estenosis luminal.

## 2.2. Clasificación histológica de la placa arteriosclerótica.

En la década de los 90 el Comité de Lesiones Vasculares de la AHA propuso una definición de la íntima normal y de las lesiones prearterioscleróticas<sup>26</sup> y posteriormente una clasificación de las lesiones arterioscleróticas basándose en estudios histológicos, de microscopía electrónica e inmunohistoquímica realizados en seres humanos y animales de laboratorio, resultando las seis categorías que se resumen a continuación<sup>35</sup> junto con la descripción histológica del engrosamiento intimal adaptativo (tabla 2).

**Engrosamiento intimal adaptativo.** No es una lesión arteriosclerótica. Se trata de un engrosamiento fisiológico de la íntima en respuesta a variaciones del flujo, tensión sobre la pared o ambos. Los hay de dos tipos: el excéntrico, asociado a los ostium de salida de las arterias y al inicio de las ramas arteriales y el difuso, que no se ha relacionado con ninguna configuración arterial en concreto. El engrosamiento de tipo excéntrico o focal suele coincidir con los lugares donde más tarde

se desarrollaran las placas de ateroma, pero no todos los engrosamientos intimaes focales dan lugar a una placa y no todas las placas se originan sobre este tipo de engrosamientos, aunque es lo más frecuente.

**Lesiones de tipo I o “lesión inicial”.** Pequeños acúmulos de macrófagos cargados de lípidos (células espumosas macrofágicas) no visibles sin ayuda del microscopio y más frecuentes en niños, aunque pueden encontrarse también en adultos. Desde un punto de vista funcional estas regiones muestran un mayor recambio de células endoteliales y musculares y una mayor concentración de lipoproteínas y otras proteínas plasmáticas.

**Lesiones de tipo II.** Se pueden distinguir varias capas de células espumosas que pueden ser macrófagos o células musculares. Aumenta el número de macrófagos sin contenido lipídico y se encuentran linfocitos T, aunque en menor número que los macrófagos. La carga lipídica de la lesión es en su mayoría intracelular.

Dentro de esta categoría está incluida la “estría grasa” que recibe este nombre porque es visible a simple vista como una estría amarilla en la pared interna de la arteria. No todas las lesiones de tipo II son estrías grasas, existen otras lesiones no evidentes a simple vista que se desarrollan a partir de un engrosamiento intimal adaptativo en las que el acúmulo de lípidos no se encuentra inmediatamente bajo la superficie endotelial, si no bajo el engrosamiento intimal, siendo menos perceptible.

Las lesiones de tipo II con origen en un engrosamiento intimal adaptativo, presentan más células musculares lisas y progresan a lesiones tipo III se denominan tipo IIa. El resto, que suele ser la mayoría de lesiones tipo II, constituye la categoría IIb.

**Lesiones de tipo III, preateroma o lesión de transición.** Se caracteriza por la presencia de pequeños depósitos de material lipídico extracelular que ocupan el lugar de la matriz extracelular entre las capas de células musculares lisas del engrosamiento intimal adaptativo a las que desplazan. Estos depósitos se encuentran bajo las capas de macrófagos y células espumosas anteriormente descritos.

**Lesiones tipo IV o ateroma.** Se caracterizan por una desorganización intimal secundaria a una acumulación de lípidos, el **core lipídico**, que ocupa el centro de la placa. El espacio que queda entre el core y la luz del vaso, denominado **cap fibroso**, está formado por una íntima casi normal,

constituida por matriz rica en proteoglicanos y colágeno y un componente celular integrado por células musculares en proliferación, macrófagos, células espumosas, linfocitos y capilares. Tanto el componente celular como los capilares son más abundantes en los extremos de la lesión y algo en profundidad, en lo que se conoce como **“hombro de la placa”**. Pueden encontrarse también algunas fibras de colágeno y fibras musculares lisas. Este tipo de lesiones se localiza en las bifurcaciones y áreas donde el flujo es turbulento y no suelen producir una estenosis arterial importante aunque son propensas a la ruptura sobre todo en los márgenes, donde abundan los macrófagos.

**Lesiones de tipo V o fibroateroma.** Se caracterizan la formación de tejido conectivo alrededor de las regiones de la íntima donde el core lipídico-necrótico ha modificado la arquitectura. El tejido conectivo nuevo está compuesto por colágeno y células musculares lisas. Los vasa vasorum en el hombro de la placa son más prominentes que en las lesiones de tipo IV y puede existir micro-hemorragias. En estas placas coexisten el core lipídico y el aumento de tejido conjuntivo que pueden estar parcialmente calcificados.

En algunos casos se observa un aspecto estratificado con varias capas de tejido conectivo y trombo entre ellas, secundario a rupturas repetidas. En estos casos la arquitectura de la placa cambia y en consecuencia también lo hacen las fuerzas hemodinámicas que actúan sobre la misma, dando como resultado un cambio de las regiones de la placa propensas a desarrollar un nuevo core lipídico o una nueva ruptura. La organización del trombo intraplaca puede ir seguida de una nueva infiltración de macrófagos espumosos y lípidos extracelulares entre el tejido conjuntivo formado y el endotelio.

En las lesiones de tipo V los cambios no se limitan sólo a la íntima arterial. Las células lisas de la media adyacentes a la íntima disminuyen en número y se encuentran desordenadas. Se pueden encontrar macrófagos, células espumosas y linfocitos tanto en la media como en la adventicia. En esta última localización se observan numerosos linfocitos rodeando los vasa vasorum adventiciales.

**Lesiones de tipo VI.** Son las denominadas “lesiones complicadas”. Se caracterizan por la presencia de una disrupción de la superficie de la placa, hemorragia o hematoma intraplaca y trombosis de la placa. Normalmente este tipo de complicaciones ocurre sobre una placa de tipo IV ó V, aunque pueden darse sobre cualquier tipo de lesión preexistente, como las de tipo II, dependiendo de factores hemodinámicos, factores de riesgo personales y factores tisulares. Según sus características este tipo de lesiones pueden dividirse como tipo VIa, serían aquellas que presentan un

cap roto; tipo VIb, aquellas que presentan una hemorragia intraplaca y tipo VIc, que son las que presentan un trombo sobreañadido. Las lesiones de tipo VIabc son aquellas que presentan todas estas características.

**Lesiones de tipo VII o fibroateroma calcificado.** Es una lesión de tipo V calcificada casi completamente.

**Lesiones de tipo VIII.** Es una lesión de tipo V en la que predomina el tejido conjuntivo sin apenas core lipídico o calcificaciones. Pueden ser secundarias a la organización de trombos, extensión de componente fibrótico o reabsorción de core lipídico.

TABLA 2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LA AHA DE LA PLACA DE ATEROMA		
Tipo I	<b>Lesión inicial con células espumosas.</b>	
Tipo II	<b>Estría grasa</b>	Múltiples capas de células espumosas. Acumulación lipídica predominantemente intracelular.
Tipo III	<b>Preateroma</b>	Pequeños depósitos de lípidos extracelulares.
Tipo IV	<b>Ateroma</b>	Core lipídico extracelular confluyente.
Tipo V	<b>Fibroateroma</b>	Núcleo lipídico con capa fibrosa.
Tipo VI	<b>Placa complicada</b>	Con defecto en la superficie (VIa), hemorragia (VIb) o trombo (VIc).
Tipo VII	<b>Placa calcificada</b>	
Tipo VIII	<b>Placa fibrosa</b>	Sin core lipídico.

### 3.- Definición de lesión culpable y placa vulnerable o inestable.

En base a los datos de las investigaciones realizadas, se está pasando de un concepto puramente mecánico, en el que se establece una relación proporcional entre el grado de estenosis producido por una placa y el riesgo de ictus isquémico, a considerar la trombosis secundaria a ruptura del cap, erosión del cap o nódulo cálcico como el principal mecanismo por el que una placa puede dar lugar a un ictus. Independientemente del mecanismo, las placas trombosadas se denominan **“culprit lesions” o lesiones culpables**.

Las lesiones que pueden evolucionar a **“culprit lesion”** son denominadas en conjunto **“placa vulnerable o inestable”**. Bajo esta denominación se incluyen, como ya se ha visto, varios aspectos histológicos de placa el thin cap fibroateroma, las erosiones, los nódulos cálcicos y las placas fibrocálcicas que causan una importante estenosis secundaria<sup>37</sup>. De todos los mecanismos de trombosis mencionados el más frecuente es la ruptura del cap. Por ello su lesión precursora, el **“thin cap fibroateroma”**, se ha equiparado en la literatura con la placa vulnerable. La diferencia fundamental del thin cap fibroateroma y el fibroateroma radica en el grosor del cap, que se encuentra disminuido en el primero, cuyo espesor ha sido estimado a  $72 \pm 24 \mu\text{m}^{27}$ .

Las placas con cap roto se caracterizan por la presencia de un abundante infiltrado inflamatorio de predominio macrofágico, siendo su composición por lo demás superponible a su lesión precursora, el thin cap fibroateroma.

Para identificar las placas tipo thin cap fibroateroma se debe valorar el espesor del cap y el tamaño del core. Otras características de la placa que se pueden estudiar mediante técnicas de imagen y que muestran una correlación positiva a estas dos variables, ya que las preceden dentro de la historia natural de la placa, son la inflamación de la placa y la hemorragia intraplaca. La inflamación de la placa precede y determina el adelgazamiento del cap. La hemorragia intraplaca contribuye al aumento de tamaño del core lipídico-necrótico. El remodelamiento positivo de la placa refleja el aumento de tamaño del core mejor que el grado de estenosis de la luz arterial que produce la placa<sup>33,34,38</sup>.

Una vez producida la trombosis de la placa por cualquiera de los mecanismos citados comienza el proceso de reparación de ésta. En un estudio histológico realizado sobre 269 especímenes de endarterectomía carotídea<sup>39</sup> encontraron que el número de placas trombosadas disminuía conforme aumentaba el tiempo transcurrido entre los síntomas y la endarterectomía, hecho atribuido a la progresión de la cicatrización de la placa en el tiempo. Pero hasta que la cicatrización se completa, la placa trombosada sigue activa, existiendo el riesgo de recurrencia de ictus conocido como **“stroke in evolution”** o **“delayed stroke”** en la literatura anglosajona y que constituye un poderoso argumento a favor de una actuación precoz sobre la placa, desaconsejada por algunos autores<sup>40</sup> por miedo al síndrome de reperfusión y a una mayor tasa de complicaciones. Sin embargo, suponiendo que la tasa de complicaciones de la cirugía realizada en las dos primeras semanas fuera de un 10%, tasa en la práctica inaceptable, se prevendrían 150 ictus a los 5 años por cada 1000 EAC realizadas, más de lo que se alcanzaría retrasando la cirugía más de 4 semanas con un riesgo del 0%. En el NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) no se encontraron diferencias significativas en la tasa perioperatoria de ictus entre pacientes con ictus menor operados en los 30 días tras los síntomas y los operados pasados 30 días o más y no hubo ninguna muerte perioperatoria<sup>41</sup>. En la actualidad tanto la AHA (American Heart Association)<sup>44</sup> como el NHS (National Health Service, Sistema nacional de salud del Reino Unido)<sup>45</sup> recomiendan la intervención precoz en pacientes que han sufrido un ictus isquémico secundario a arteriosclerosis carotídea.

#### 4.- Estado actual.

##### 4.1. Indicaciones de endarterectomía carotídea. Tratamiento endovascular.

Actualmente las indicaciones de endarterectomía carotídea (EC) para prevenir un ictus se establecen según el grado de estenosis producido por la placa carotídea. Dos grandes estudios prospectivos, el **NASCET** (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) y el **ECST** (*European Carotid Surgery Trial*), demostraron el beneficio de la EC frente a tratamiento médico en el manejo de la estenosis grave sintomática. Los métodos de medida de la estenosis (Fig 23, Anexo 1) son diferentes en uno y otro estudio. En NASCET se calculaba el porcentaje de estenosis dividiendo el diámetro residual por el diámetro de una porción distal de la carótida interna con calibre normal y en el ECST se dividía el diámetro residual luminal por el diámetro normal estimado de la arteria a ese nivel. En NASCET se demostró una reducción del riesgo absoluto de ictus ipsilateral a 2 años de un 17% con tasa de morbilidad quirúrgica del 5.6%. El ECST mostró una reducción del riesgo absoluto de ictus ipsilateral del 21,2% a 5 años con tasa de morbilidad quirúrgica del 7.6%<sup>44</sup>.

En pacientes asintomáticos los ensayos clínicos de referencia son el **ACAS** (*Asymptomatic Atherosclerosis Study*) y el **ACST** (*Asymptomatic Carotid Surgery Trial*). En la actualidad la recomendación de la AHA es de realizar la endarterectomía en las placas asintomáticas con alto grado de estenosis (mayor del 70%) cuando la morbi-mortalidad perioperatoria es de un 3%. Sólo en el ACST se alcanzó el objetivo de una reducción del riesgo global de ictus mayor o fatal del 0.5% al año. Este beneficio se debe a la prevención de los ictus secundarios a patología carotídea, que constituyen la aproximadamente la mitad de los ictus del territorio correspondiente a una estenosis carotídea asintomática<sup>42, 43</sup>.

La alternativa a la endarterectomía carotídea es la angioplastia con stent carotídeo (ASC). Se han realizado múltiples estudios clínicos que comparan la eficacia de la ASC frente a la endarterectomía en la prevención secundaria del ictus: **CAVATAS** (*Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study*), **EVA-3S** (*Endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis*), **SPACE** (*Stent protected angioplasty versus carotid endarterectomy study*), **SAPPHIRE** (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*) y

los más recientes **CREST** (*Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial*) e **ICSS** (*International Carotid Stenting Study*). En ninguno de ellos se demuestra una clara superioridad de la ACS salvo en los pacientes menores de 70 años según **CREST**, **ICSS** y **SPACE**. Por lo tanto las recomendaciones para la práctica de la ACS son las mismas que para la endarterectomía, privilegiando la ACS en los pacientes más jóvenes si se siguen las recomendaciones de los ensayos clínicos citados.

De los estudios dedicados a la ACS sólo **SAPPHIRE** y **CREST** incluyeron pacientes asintomáticos y, aunque los criterios de inclusión eran dispares, en ambos estudios los resultados a largo plazo de la ASC eran superiores pero poco ventajosos respecto a los obtenidos con terapia médica. Tal y como sucede con la endarterectomía con los pacientes asintomáticos es necesario tratar un gran número de pacientes para prevenir un ictus. Al poco beneficio que suponen las técnicas quirúrgicas y endovascular frente al tratamiento médico hay que añadir los resultados aún mejores de las nuevas terapias médicas que añaden a la antiagregación el control de la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia y el estilo de vida (tabaco, sedentarismo y obesidad). Puesto que la terapia médica actual ha cambiado con respecto a la aplicada en el grupo de tratamiento médico de los estudios de endarterectomía y angioplastia realizados, es necesario realizar nuevos estudios, sobre todo en pacientes asintomáticos.

No sólo la terapia médica ha evolucionado los últimos años. La ACS es una técnica que ha cambiado enormemente durante la última década, frente a la estabilidad de la EC. Esta evolución ha estado marcada por la aparición de nuevos materiales como los stents carotídeos y los dispositivos de protección de embolismos distales. Así se ha pasado de la realización de angioplastias simples a la introducción de stents carotídeos con o sin angioplastia pre o post procedimiento, con o sin uso de dispositivos protectores para evitar embolismos distales. El objetivo de estos últimos es impedir la migración a la circulación cerebral del material desprendido durante la intervención. Existen varios métodos de protección de émbolos como la oclusión de la carótida proximal a la placa con o sin reversión del flujo arterial por aspiración, como se hace para el ictus. Pero quizás sean los filtros

colocados distalmente a la placa carotídea, a modo de paraguas que intercepta las partículas desprendidas, los dispositivos de protección de émbolos más extendidos.

#### 4.2. Caracterización de la placa arteriosclerótica por métodos de imagen.

El “gold standard” en imagen para la medida de la estenosis secundaria a una placa arteriosclerótica es la arteriografía que da información sobre el grado de estenosis, su repercusión hemodinámica, la presencia de úlceras que se correlaciona con la repetición de un ictus ipsilateral<sup>46</sup> y la presencia de grandes calcificaciones. Se han desarrollado diferentes métodos de imagen que permiten la detección la placa y la medida del grado de estenosis que produce, con los que se puede evaluar de forma más o menos exacta la composición de la placa, lo que permite identificar las placas vulnerables o inestables. Al ser métodos que no requieren la extracción de la lesión se pueden realizar exploraciones seriadas que dan información sobre la historia natural de la placa y realizar un seguimiento del tratamiento realizado ya sea médico, quirúrgico o endovascular.

Podemos clasificar los diferentes métodos de imagen en mínimamente invasivos: ecografía intravascular con histología virtual (VH-IVUS) y tomografía de coherencia óptica (TCO) y en no invasivos: ecografía, tomografía computerizada (TC), tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética (RM).

##### *4.2.1. Métodos de imagen invasivos.*

La ecografía intravascular con histología virtual (VH-IVUS) es un método que permite delimitar la extensión de la placa de ateroma, detectar de calcificaciones yuxtaluminales y la presencia de core lipídico-necrótico. Esta información es de gran valor durante la ASC puesto que ayuda en la elección del tamaño y tipo de stent (celda abierta o cerrada). Los principales inconvenientes de la técnica son su limitación a la hora de diferenciar entre el core necrótico y la hemorragia intraplaca, la sombra sónica producida por grandes calcificaciones que limita el análisis de la placa bajo éstas y la ocasional falta de exactitud para delimitar la lámina elástica interna del software, que obliga a una modificación manual, con el consecuente consumo de tiempo, existiendo además una importante variabilidad interoperador. En el estudio CAPITAL se valida el análisis de la composición de la placa carotídea mediante VH-IVUS comparándolo con el análisis histológico que es la técnica de referencia

o gold standard<sup>47</sup>. Sin embargo el VH-IVUS no tiene la capacidad de evaluar directamente el estado del cap, definiéndose la placa vulnerable o “thin cap atheroma” como aquella que presenta un core lipídico-necrótico de más de un 10% del total del área de la sección de la placa encontrándose el core adyacente a la luz arterial.

La tomografía de coherencia óptica (TCO) es una nueva técnica de imagen invasiva que ha comenzado a utilizarse en cardiología donde ya se han realizado estudios de validación histológica para la composición de la placa arteriosclerótica coronaria. Se basa en la recogida de la luz reflejada por las diferentes estructuras tras la emisión desde una fuente endovascular. Es la técnica con mayor resolución espacial en la actualidad (entre 10 y 15  $\mu\text{m}$ ), con capacidad para dar información detallada sobre el estado del cap, aunque con un poder de penetración limitado. También permite la caracterización de los diferentes componentes de la placa. Debido a que la sangre también refleja la luz, es necesario inyectar suero o contraste durante la adquisición de las imágenes para evitar artefactos. Se estima que el riesgo de complicaciones durante su utilización es el mismo que para el IVUs pero aún no se han realizado estudios específicamente dirigidos a la TCO y se ha utilizado poco en carótidas. Por lo tanto se trata de una técnica prometedora de la que hay que obtener más información respecto a su uso y seguridad en carótidas<sup>48</sup>.

#### 4.2.1. Métodos de imagen no invasivos.

Generalmente los métodos no invasivos son técnicas de más fácil acceso y disponibilidad siendo más adecuados para realizar estudios de cribado y seguimiento de las placas.

La ecografía es una técnica muy accesible y económica. En modo B se ha utilizado para medir el grado de estenosis causado por la placa y el índice íntima-media<sup>49</sup> y con el modo Doppler se puede estimar la estenosis carotídea, cuantificando la velocidad pico en sístole y diástole o su relación. Los estudios con contraste ecográfico (Sonovue) permiten visualizar los vasa vasorum<sup>50</sup>, cuya presencia está relacionada con la hemorragia intraplaca y el aumento del core de la placa. Con una sonda de alta frecuencia se puede determinar el grado de irregularidad de la superficie de la placa que parece estar en relación con el riesgo de ictus<sup>51</sup>. Los principales inconvenientes son, al igual que el IVUS, el artefacto de sombra sónica en los casos en los que hay calcificaciones, la imposibilidad de distinguir

la hemorragia intraplaca del core lipídico, la variabilidad interoperador y la imposibilidad de analizar el cap. En placas altas, el análisis se encuentra anatómicamente limitado por la mandíbula<sup>52</sup>.

La TC y angio-TC son técnicas que suelen formar parte del estudio de los pacientes que presentan un accidente cerebrovascular, ampliamente accesibles, con alta resolución temporal y espacial, muy sensibles para la detección de calcificaciones y que, tras la inyección de contraste y realizando una adquisición en tiempo arterial, permite calcular el grado de estenosis que ocasiona la placa y apreciar las ulceraciones<sup>53, 54</sup>. En varios estudios se ha demostrado que es posible distinguir la ruptura del cap<sup>55, 56</sup>. Whintermark et al. demostraron que cuando las placas son de un tamaño considerable se puede realizar la distinción entre los diferentes componentes de la misma de un modo cuantitativo en unidades Hounsfield mediante un software específico, aunque el número de pacientes incluido en su estudio era sólo de 8. En las placas de menor tamaño sigue siendo difícil realizar la distinción entre los elementos “blandos” de la placa (cap, hemorragia y core)<sup>55</sup>.

La PET es una técnica mucho menos disponible y más cara, por lo que es improbable que pueda generalizarse su uso en la práctica clínica para el estudio de la placa carotídea. Presenta la desventaja de no ofrecer una buena definición anatómica ni de distinguir entre los componentes de la placa pero demuestra con una alta sensibilidad la inflamación característica de las placas vulnerables<sup>57</sup>.

## **5.- Imagen por resonancia magnética.**

La RM es una técnica no invasiva, cada vez más accesible por la instalación creciente de nuevas unidades, muchas de ellas ya con un campo de 3T. Permite valorar tanto el grado de estenosis luminal, con alta sensibilidad y especificidad en comparación con la arteriografía<sup>58</sup>, como el fenómeno de remodelamiento positivo y el volumen de la placa. Su utilidad para distinguir los componentes críticos de la placa, es decir, las calcificaciones, el cap fibroso, el core necrótico lipídico y la hemorragia intraplaca ha quedado demostrada en varios estudios tanto in vitro como in vivo de forma preoperatoria, en los que se utilizó la histología como gold estándar<sup>59</sup> a pesar de la heterogeneidad de estos estudios. La mayoría de ellos fueron realizados con campos de 1.5 T, demostrándose más tarde que no hay diferencias en la apariencia de los componentes de la placa cuando las imágenes se obtienen en campos de 3T<sup>60</sup>.

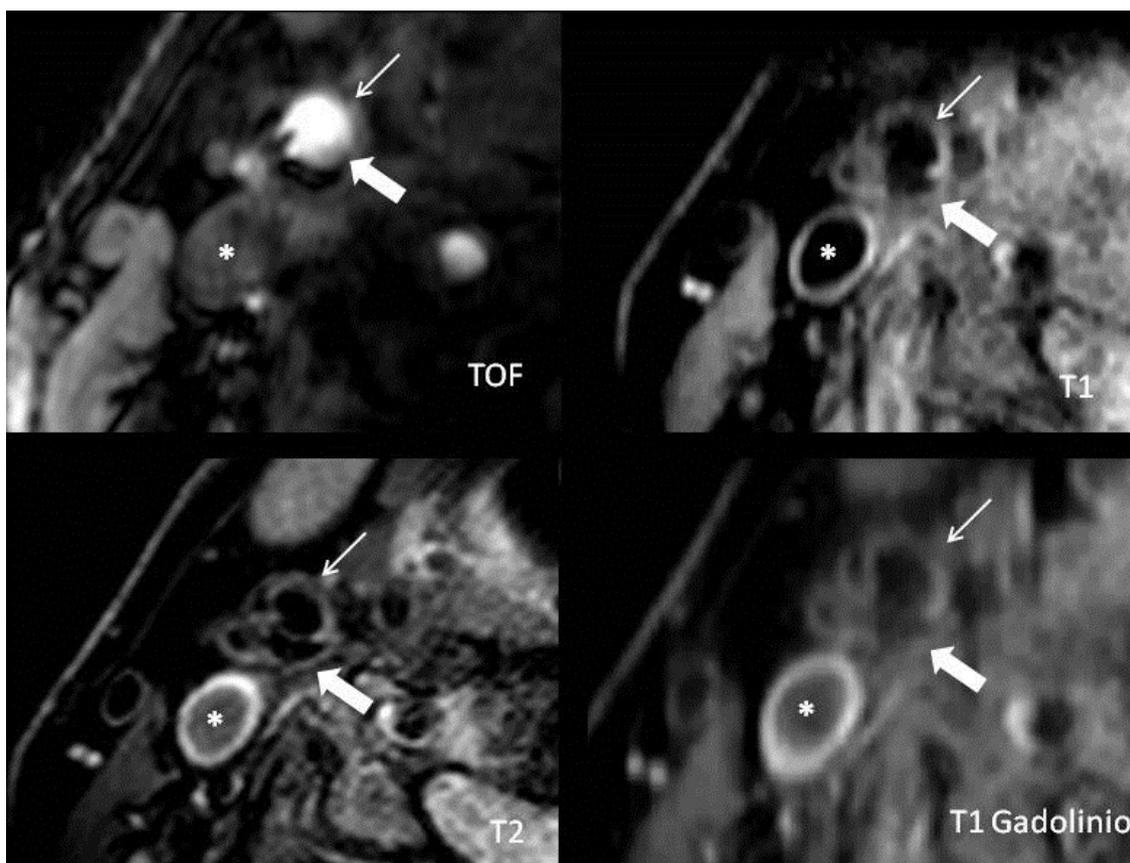
La definición de la pared arterial y el contraste entre los componentes de la placa en RM es probablemente superior al del resto de otras técnicas de imagen. En la literatura se puede encontrar múltiples tipos de secuencias y protocolos diferentes para caracterizar la placa. Existen incluso series de casos dedicadas a estudiar una sola secuencia o una sola característica característica de la placa. Dada la complejidad del contraste de los diferentes elementos de la placa se recomienda utilizar protocolos con múltiples secuencias para lograr una adecuada caracterización.

### **5.1. Identificación de los componentes de la placa por RM.**

A continuación se describe la señal de los diferentes componentes de la placa en RM de 1.5 T con el protocolo de múltiples secuencias utilizado en nuestro estudio y descrito por Oppenheim et al.<sup>61</sup> resumido en la tabla 4.

### Calcificaciones.

Las calcificaciones están compuestas por hidroxapatita. Debido a su baja densidad protónica y efectos de susceptibilidad magnética, son hipointensas en todas las secuencias (Fig. 2). Pueden estar situadas adyacentes al lumen o cubrir la pared entera en caso de macrocalcificaciones<sup>62</sup>.

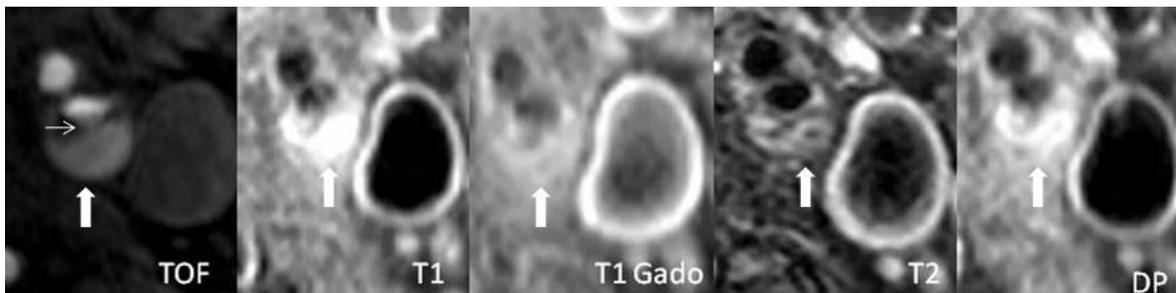


**Figura 2.** Comportamiento típicamente hipointenso de la calcificación (flecha gruesa) en todas las secuencias. Asterisco: vena yugular; Flecha fina: carótida común.

### Hemorragia intraplaca.

La señal de la hemorragia intraplaca depende de la estructura de la hemoglobina y su estado de oxidación. Al mezclarse la sangre con otros componentes de la placa, la señal de la hemorragia intraplaca es más complicada de analizar que la de un hematoma cerebral. No obstante es posible diferenciar entre hemorragia intraplaca fresca (menos de 1 semana de evolución) y hemorragia intraplaca reciente (1 – 6 semanas de antigüedad) . En la primera, la señal viene determinada por la

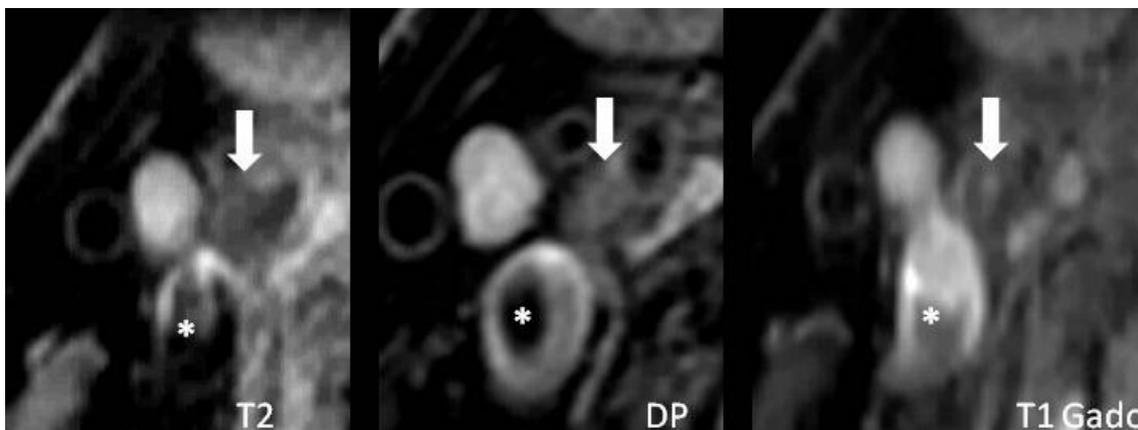
metahemoglobina intracelular y aparece hiperintensa en T1 y 3D-TOF e isointensa o hipointensa en T2 y DP. En la hemorragia intraplaca reciente la señal, que corresponde a metahemoglobina extracelular, es hiperintensa en todas las secuencias, sobre todo en las secuencias 3D-TOF y T1 (Fig. 3). La hemorragia crónica presenta una señal disminuida en todas las secuencias<sup>62, 63</sup>.



**Figura 3.** Hemorragia intraplaca hiperintensa en todas las secuencias (flecha gruesa) acompañada de ruptura del cap visible en la secuencia TOF (flecha fina). La hemorragia es menos visible en la secuencia T2 por la presencia de calcificaciones hipointensas yuxtaluminales y en profundidad.

#### Core lipídico.

El componente lipídico de la placa arteriosclerótica no contiene triglicéridos por lo que no se suprime con las técnicas de supresión grasa. Está constituido por colesterol y ésteres de colesterol. Las lipoproteínas que contienen el colesterol tienen una estructura micelar. Éstas son destruidas por oxidación existiendo entonces intercambios entre los ésteres del colesterol y agua. Como consecuencia el core lipídico tiene un T2 corto, es decir es hipointenso en T2, y presenta una señal intermedia en DP<sup>64</sup>. Su identificación se basa precisamente en el cambio de señal intermedia en DP



**Figura 4.** Disminución de la relajación transversal de los lípidos: en T2 el core lipídico (flecha gruesa) es ligeramente más hipointenso que en DP. Asterisco: vena yugular.



**Figura 5.** Ausencia de realce del core lipídico-necrótico (flecha) y relajación transversal de los lípidos entre la secuencia T2 y DP.

a señal moderadamente hipointensa en T2, fenómeno que se conoce como relajación transversal de los lípidos<sup>62</sup> (Fig. 3). Las secuencias T1 pre y post administración de gadolinio ayudan a diferenciar el core lipídico necrótico del tejido fibroso, ya que el core, al estar peor vascularizado muestra un realce menor que el tejido fibroso (Figs. 4 y 5)<sup>65</sup>.

*Matriz extracelular.*

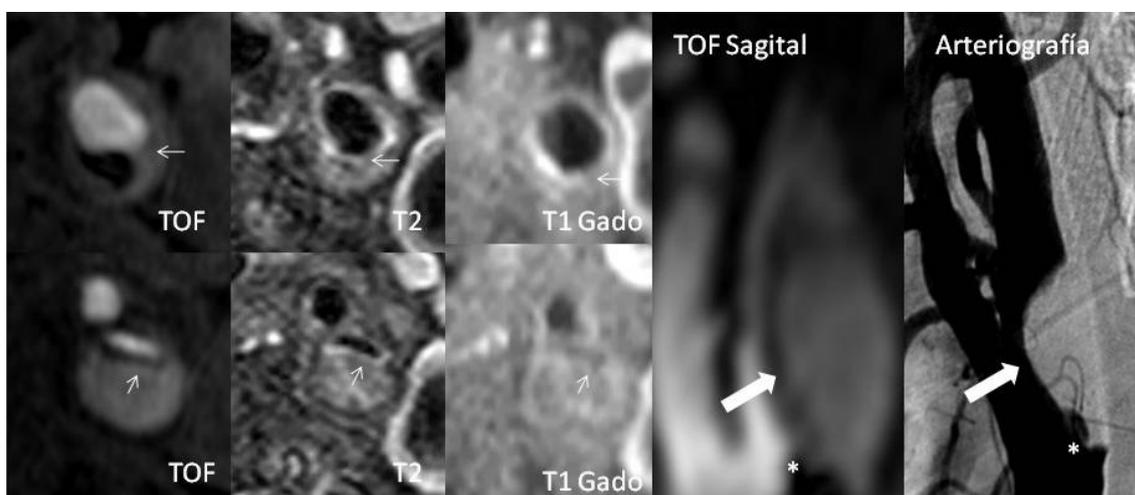
El componente fibroso corresponde a la matriz extracelular que modifica las interacciones agua-proteínas y reduce el T1, por lo que aparece moderadamente hiperintensa en T1. El componente fibroso se describe como isointenso o moderadamente hiperintenso en relación con la musculatura adyacente en las secuencias T1, T2 y DP y como un área isointensa en las secuencias TOF (Fig. 6)<sup>62</sup>.



**Figura 6.** Placa fibrosa con algunas calcificaciones finas. Aspecto moderadamente hiperintenso en T1, T2 y DP, con realce en T1 gadolinio. La porción no realzada en T1 gadolinio corresponde a calcificaciones que son hipointensas en todas las secuencias (flechas). Asterisco: vena yugular.

### Cap fibroso.

El cap fibroso se identifica en secuencias TOF como una banda hipointensa entre la luz y el contenido de la placa. Si dicha banda es gruesa, se dice que el cap fibroso está indemne y es grueso. Si no se observa ninguna banda entre la luz arterial y el contenido de la placa, estamos ante un cap fino pero indemne mientras que si no se observa banda hipointensa y en su lugar existe una hiperintensidad adyacente a la luz, se dice que existe disrupción del cap fibroso. En este caso la región hiperintensa corresponde a una hemorragia intraplaca fresca adyacente a la luz o a un trombo reciente en la luz de la arteria (Fig. 3 y 7)<sup>66</sup>.



**Figura 7.** Línea superior: solución de continuidad del cap (flecha) que se traduce en una pérdida de la banda hipointensa en la secuencia TOF con hiperseñal adyacente, pérdida de la banda hiperintensa en T2 y pérdida del realce adyacente a la luz en la secuencia T1 gadolinio. Línea inferior: imágenes de la misma placa en cortes superiores a los anteriores. Recuperación de la banda hipointensa en TOF entre el lumen y la placa (que aparece hiperintensa por la hemorragia), de la banda hiperintensa en T2 y del realce en T1 gadolinio. En este nivel no hay rotura del cap. El TOF sagital muestra una hiperseñal (flecha gruesa) correspondiente a la hemorragia que se correlaciona con una importante estenosis en la imagen angiográfica, sin signos de calcificación. El asterisco corresponde a una úlcera en la carótida común, también visible en la secuencia TOF, de la que no se obtuvieron imágenes en el resto de secuencias.

En las secuencias T2 el cap fibroso se identifica como una hiperintensidad entre la luz arterial, que es hipointensa, y el contenido de la placa. Cuando existe una ruptura del cap fibroso ésta aparece como una pérdida de la hiperintensidad yuxtaluminal en secuencias potenciadas en T2 (Fig 7)<sup>67, 68</sup>.

Existen situaciones que pueden dificultar la evaluación del estado del cap fibroso. La presencia de calcificaciones adyacentes a la luz es una de ellas. Las calcificaciones aparecen hipointensas en todas las secuencias, por lo que en secuencias T2 pueden ser confundidas con soluciones de continuidad del cap fibroso que es hiperintenso en este tipo de secuencias. En secuencias TOF

donde el cap se muestra hipointenso, las calcificaciones yuxtaluminales pueden ser confundidas con un cap fibroso grueso intacto<sup>66</sup>.

Otra fuente de error a la hora de evaluar el cap fibroso son las hemorragias antiguas, que contienen hemosiderina que, al igual que las calcificaciones es hipointensa en todas las secuencias, produciendo el mismo tipo de errores de interpretación cuando está presente.

Las imágenes potenciadas en T1 tras inyección de gadolinio ayudan a diferenciar el cap fibroso del core lipídico necrótico, siendo muy útiles a la hora de valorar cap fibrosos muy finos (Fig. 7)<sup>69</sup>.

### 5.2. Inflamación de la placa.

Las placas inflamadas presentan una importante infiltración por macrófagos. Se ha demostrado que existe una correlación positiva entre la infiltración macrofágica y el grado de realce, atribuido a los neovasos, tras administración de contraste en las placas ateromatosas. Por lo tanto aquellas placas con importante realce tras la administración de gadolinio son placas inflamadas<sup>69, 70</sup>.

Una alternativa para detectar la inflamación en la placa es realizar un marcaje directo de los macrófagos, utilizando partículas USPIO que actúan como marcadores de los macrófagos al ser fagocitadas por éstos<sup>71</sup>.

### 5.3. Estudio cualitativo de la placa arteriosclerótica.

Las diferentes proporciones de cada uno de los componentes de la placa da lugar a una amplia variedad de lesiones que la AHA clasificó en ocho tipos histológicos diferentes. Cai et al realizaron una adaptación de esta clasificación para RM (tabla 3) teniendo en cuenta la correlación entre los hallazgos en RM y los hallazgos histológicos de las piezas de endarterectomía de 60 pacientes. La tabla 2 muestra la correspondencia entre las categorías histológicas y las modificadas para RM<sup>72</sup>.

En la clasificación modificada para RM las categorías I y II fueron agrupadas en una sola ya que actualmente no se dispone de resolución suficiente para diferenciar entre una o varias capas de células espumosas. Las categorías IV y V también fueron agrupadas en una sola ya que no se ha

demonstrado que se pueda realizar la distinción entre la composición rica en proteoglicanos de las placas tipo IV y el colágeno denso del tipo V mediante RM.

<b>TABLA 3. ADAPTACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LA PLACA ARTERIOSCLERÓTICAS DE LA AHA PARA RM<sup>72</sup>.</b>			
<b>Tipo I</b>	<b>Lesión inicial con células espumosas.</b>		
<b>Tipo II</b>	<b>Estría grasa.</b> Múltiples capas de células espumosas. Acumulación lipídica predominantemente intracelular.	<b>Tipo I-II</b>	Pared de espesor cercano a la normalidad. Sin calcificaciones.
<b>Tipo III</b>	<b>Preateroma.</b> Pequeños depósitos de lípidos extracelulares.	<b>Tipo III</b>	Engrosamiento difuso de la íntima o pequeña placa excéntrica sin calcificaciones.
<b>Tipo IV</b>	<b>Ateroma.</b> Core lipídico extracelular confluyente.	<b>Tipo IV-V</b>	Placa con core lipídico o necrótico rodeado de tejido fibroso con posible calcificación.
<b>Tipo V</b>	<b>Fibroateroma.</b> Núcleo lipídico con capa fibrosa.		
<b>Tipo VI</b>	<b>Placa complicada.</b> Con defecto en la superficie (VIa), hemorragia (VIb) o trombo (VIc).	<b>Tipo VI</b>	Placa compleja con posible defecto de superficie, hemorragia o trombo.
<b>Tipo VII</b>	<b>Placa calcificada.</b>	<b>Tipo VII</b>	Placa calcificada.
<b>Tipo VIII</b>	<b>Placa fibrosa.</b> Sin core lipídico.	<b>Tipo VIII</b>	Placa fibrosa sin core lipídico y con posibles calcificaciones pequeñas.

#### 5.4. Estudio cuantitativo de la placa aterosclerótica.

El primer paso hacia la cuantificación de la morfología de placa es la delineación del contorno externo y de la luz del vaso. Para ello se han utilizado tanto métodos manuales como automáticos. Los primeros ofrecen una alta reproductibilidad interobservador. Los métodos automáticos tienen la ventaja del ahorro de tiempo y de la reproductibilidad de las medidas. Actualmente se trabaja en estos últimos métodos. Aún no existe ningún software totalmente automático en el mercado validado en la práctica clínica para cuantificar cada uno de los componentes de las lesiones ateromatosas.

## **HIPOTESIS**

Las placas vulnerables son aquellas que se asocian a un mayor riesgo de ictus y se caracterizan por presentar una serie de hallazgos histológicos que pueden ser identificados de forma no invasiva mediante RM.

Es posible que las características histológicas de la placa vulnerable que ha dado lugar a un evento isquémico cambien a lo largo del tiempo, tal y como sugiere el hecho de que la mayoría de las recurrencias de ictus ocurren en los 15 días tras el primer episodio, siendo menos probable la repetición de la clínica más allá de este periodo. Mediante RM se podría detectar la variación en la composición de las placas carotídeas en función del tiempo transcurrido desde el evento clínico hasta la realización de la prueba. Se confirmaría la necesidad de realizar el tratamiento urgente de estos pacientes.

En pacientes asintomáticos con placas vulnerables detectadas por RM, se podría utilizar esta información como un elemento más a la hora de tomar la decisión de intervenir.

La presencia de nuevas lesiones isquémicas en el parénquima cerebral tras la realización de la ASC confirma la ocurrencia de embolismos durante la misma a pesar del uso de dispositivos de protección. Es posible que la ocurrencia de estos embolismos dependa de la composición de la placa carotídea. La identificación de las características de la placa carotídea mediante RM preprocedimiento asociadas a mayor riesgo de embolismo durante la ASC permitiría realizar una mejor selección de los pacientes candidatos a esta técnica disminuyendo la tasa de complicaciones embolígenas.

## **OBJETIVOS**

### **1.- Objetivo principal.**

Conocer las características de la placa carotídea arteriosclerótica estudiada por RM en pacientes con estenosis de alto grado sintomática o asintomática tratados mediante angioplastia e implantación de stent carotídeo.

### **2.- Objetivos secundarios.**

- Determinar si existe diferencia en el tipo de placa que presentan los diferentes subgrupos clínicos (sintomático agudo, sintomático no agudo y asintomático) de pacientes con estenosis carotídea de alto grado sometidos a angioplastia e implantación de stent carotídeo.
- Conocer si existe diferencia en la incidencia de nuevas lesiones isquémicas sintomáticas o asintomáticas identificadas mediante estudio de RM de difusión según el tipo de placa tras el procedimiento (angioplastia + stent).
- Determinar si existe coincidencia entre el punto de máxima estenosis y el lugar de placa complicada o vulnerable.
- Determinar si existe asociación entre el tipo de placa que presentan los pacientes con estenosis carotídea grave tratados mediante angioplastia e implantación de stent y la presencia de factores de riesgo.

## MATERIAL Y METODOS

### 1.- Criterios de inclusión y exclusión.

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el que fueron incluidos de forma consecutiva 53 pacientes que cumplían los siguientes **criterios de inclusión**:

- Estenosis ateromatosa carotídea  $\geq 70\%$  *sintomática*, es decir, que dio lugar a un AIT o a un ictus secundarios con una puntuación igual o menor a dos en la escala de Rankin modificada (ANEXO 1).

- Estenosis carotídea ateromatosa  $\geq 70\%$  *asintomática* en los siguientes supuestos:

- Oclusión de carótida contralateral
- La estenosis se encontró en el estudio preoperatorio de una cirugía cardíaca
- Progresión de la estenosis en controles ecográficos sucesivos.
- Detección de émbolos en la ACM ipsilateral en el Doppler transcraneal.
- Vasoreactividad cerebral disminuida o exhausta en el estudio ecográfico.
- Lesiones silentes en la TC o RM.
- Las placas se consideraron inestables en el estudio ecotomográfico.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Estenosis carotídea menor del 70%.
- Estenosis no ateromatosas (postradioterapia, postdissección, Takayasu, displasia fibromuscular, restenosis postendarterectomía).
- Estenosis grave distal de carótida interna ipsilateral.

- Estenosis grave intracraneal.
- Estenosis ostial de troncos supraaórticos.
- Estenosis asintomática que no reúnen los criterios anteriormente mencionados.
- Puntuación en la escala de Rankin modificada  $>2$  como consecuencia de un ictus previo.
- Pacientes con demencia y esperanza de vida menor de un año por enfermedad grave o avanzada.

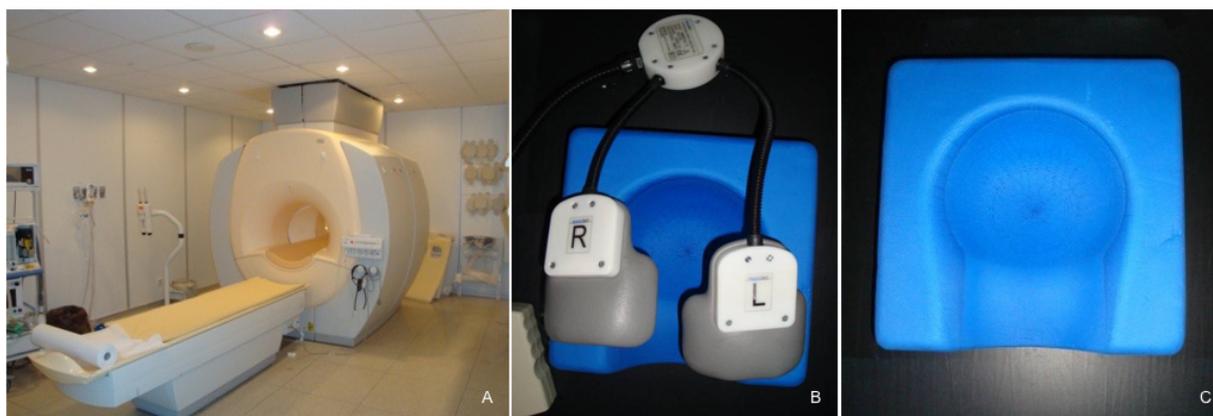
En el análisis posterior se incluyó a los pacientes sintomáticos y asintomáticos que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión descritos. Dentro de los pacientes sintomáticos se distinguió entre pacientes “sintomáticos agudos”, a los que se intervino en los 14 días siguientes a la presentación de la isquemia y “sintomáticos no agudos”, a los que les realizó la ASC entre los 15 y 180 días después de la presentación de los síntomas.

La carótida intervenida se consideró como la carótida index o grupo de estudio. Las carótidas contralaterales no intervenidas ni ocluidas constituyeron el grupo control.

## 2.- Protocolo de RM carotídea.

El día anterior de la ACS, tras la obtención del consentimiento informado, se realizó una RM de carótidas a aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión ingresados en la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología.

Tanto la RM carotídea como el estudio de difusión craneal fueron realizados en la misma unidad de RM 1.5 T Intera, Phillips. El objetivo era obtener imágenes de la placa carotídea con alta resolución y vóxeles milimétricos ( $\text{voxel} = 500 \times 500 \mu\text{m}$  en plano) que permitieran caracterizar la placa carotídea. La posición relativamente superficial de las carótidas permite el uso de antenas de superficie que aumentan la ratio señal-ruido en un 40%, ayudando a conseguir una buena calidad de imagen. En nuestro estudio se utilizó una bobina de superficie específica phased array de cuatro canales Machnet B.V. adquirida de forma independiente y compatible con nuestra unidad de RM. En la actualidad es frecuente que este tipo de antenas estén incluidas entre las provistas con los equipos de RM. La antena utilizada está formada por dos antenas, de unos 10 cm de altura cada una, unidas superiormente por un cable, permitiendo así la adquisición de imágenes de ambas carótidas simultáneamente (Fig. 8). Tras colocar la cabeza del paciente sobre un reposacabezas se fijan las antenas en el cuello con cintas de velcro en posición antero-lateral a ambos lados de la línea media intentando que queden ajustadas al máximo pero sin causar molestias al paciente para lograr una buena adaptación que minimice los artefactos.



**Fig 8. Equipo utilizado en nuestro estudio. A.** Unidad de RM 1'5 T Intera de Phillips. **B.** Antena de superficie phased array sobre reposacabezas y **C.** Reposacabezas.

La duración de cada examen fue de unos 30 – 45 minutos aproximadamente. Durante el mismo la colaboración del paciente fue fundamental puesto que los pacientes deben permanecer inmóviles y sin realizar movimientos deglutorios ni respiratorios intensos que puedan artefactar el estudio. Es recomendable explicar previamente al paciente en qué consiste la prueba, concienciarle y darle las instrucciones precisas tanto el día anterior cuando el paciente firma el consentimiento informado como justo antes de comenzar la exploración.

La calidad de la imagen obtenida está muy influida por la morfología del cuello del paciente, siendo peor la señal y, por lo tanto, la imagen, en aquellos pacientes con cuello corto y grueso. La situación excesivamente profunda de la arteria o una bifurcación alta a nivel de C2 también impiden la obtención de una imagen de calidad. En este último caso, hay que asegurarse de que la bifurcación carotídea se encuentra cubierta por la antena y aumentar el número de señales obtenidas para compensar la disminución de la ratio señal-ruido.

## 2.1. Secuencias empleadas.

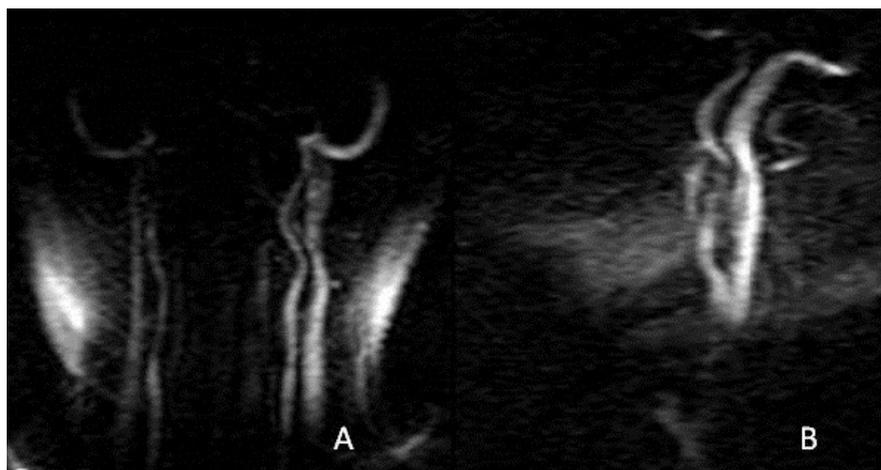
Para el estudio carotídeo se utilizó el protocolo propuesto por Oppenheim et al.<sup>62</sup> (tabla 4).

**TABLA 4. PROTOCOLO DE RM PARA LA CARACTERIZACIÓN DE LA PLACA CAROTÍDEA DE ATEROMA<sup>62</sup>**

**NEX:** número de excitaciones, **NA:** No aplicable, **RR:** intervalo R –R, **3D:** tres dimensiones, **BB:** sangre negra con pulso de preparación doble – IR. **Nota:** Los tiempos de duración de cada secuencia se han calculado de acuerdo a un ritmo cardiaco de 70 pulsaciones por minuto. Si el ritmo cardiaco se acelera, el tiempo de duración de la secuencia disminuye y al contrario.

Parámetro	3D-TOF	T1-BB	T2-BB	DP-BB
TR (ms)	30	1xRR	2xRR	2xRR
TE (ms)	6,9	9	50	16-20
FOV (mm)	150	130	130	130
Grosor de corte (mm)	2,2	3	3	3
Matriz	288 x 224	256 x 256	256 x 256	256 x 256
NEX	2	3	2	2
Sincronización	NA	Cardiaca	Cardiaca	Cardiaca
Nº de cortes	20	8	8	8
Duración (s)	4	4-5	4-6	4-6

Las antenas de superficie empleadas cubren aproximadamente unos 2,5-3 cm de longitud. Los cortes deben estar centrados en la arteria índice, es decir, la arteria sintomática o aquella que siendo asintomática presenta una estenosis mayor o igual al 70%, siempre que cumpla los criterios de inclusión citados. Para el centrar los cortes se utilizó como localizador una secuencia time-of-flight 2D (2D-TOF) (Fig. 9).

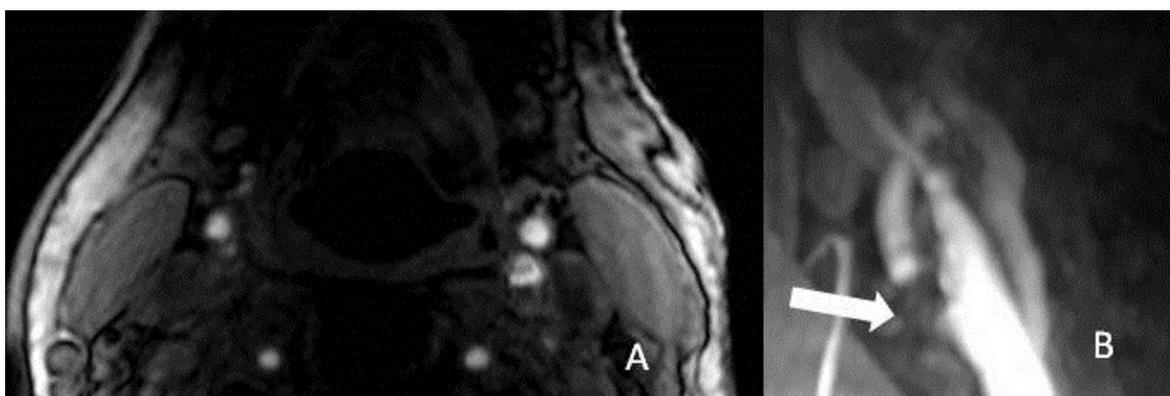


**Fig 9.** Secuencia 2D-TOF empleada como localizador en los estudios de RM carotídea. **A:** proyección coronal. **B:** proyección sagital.

Una vez seleccionada la zona a explorar, se realizaron las múltiples secuencias de pulsos para caracterizar la morfología y composición de la placa. Según la señal del flujo hablamos de secuencias “en sangre blanca” o “en sangre negra”. Ambos tipos proporcionan buen contraste entre la luz y la pared arterial.

### Secuencias en "sangre blanca"

Estas secuencias son secuencias 3D-TOF eco de gradiente usadas para realizar estudios angiográficos mediante resonancia magnética. Con esta secuencia se realiza la señal de la sangre circulante y el lumen presenta una mayor intensidad de señal que la pared del vaso. Al no existir un pulso de refase de  $180^\circ$ , esta secuencia es sensible a las inhomogeneidades del campo magnético y por ello muy útil para la detección de calcificaciones. Es una mezcla entre una secuencia potenciada en T1 y en DP (Fig 10).



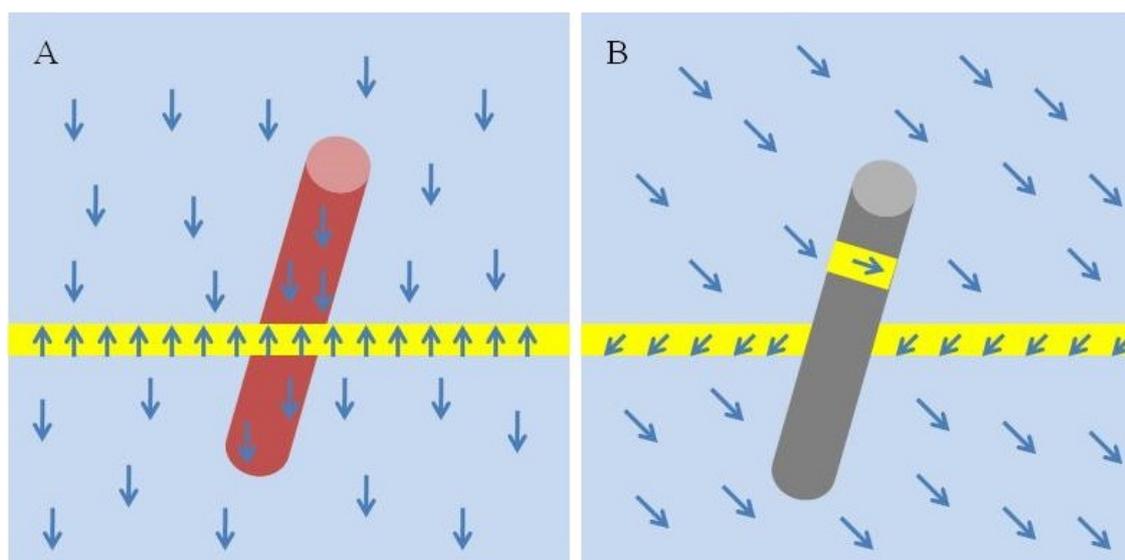
**Fig. 10.** Secuencia en sangre blanca 3D-TOF. **A:** Proyección axial; **B:** Reconstrucción MIP en el plano coronal donde se observa el compromiso de la luz en la bifurcación carotídea (flecha gruesa) provocado por una placa.

### Secuencias en "sangre negra"

En este tipo de secuencia se obtiene al cancelar la señal del flujo sanguíneo, apareciendo el lumen arterial sin señal, de ahí su denominación. Para delinear la pared externa de la arteria se utilizan técnicas de supresión de la grasa. Los artefactos de pulsatilidad se evitan sincronizando la adquisición con el ritmo cardiaco. La adquisición está precedida de un doble pulso de inversión-recuperación (IR) preparatorio (Fig.11).

El primer pulso de IR no es selectivo e invierte la magnetización de todo el cuerpo, incluida la sangre. El segundo pulso de IR es selectivo y reinvierte la magnetización sólo en la sección de la que se desea obtener imágenes. De este modo la magnetización fuera de la sección seleccionada se encuentra invertida, y la de la sección seleccionada no ha cambiado, es igual a la inicial. Tras un breve lapso de tiempo, la sangre con magnetización reinvertida de la sección seleccionada circula y abandona dicha sección, siendo reemplazada por sangre con magnetización invertida y, por lo tanto, sin señal. Es entonces cuando se realiza la adquisición de imágenes que se hace mediante una

secuencia fast spin – eco rápida estándar. El pulso de doble-IR se lleva a cabo antes del período de alto flujo y la adquisición de datos se lleva a cabo durante el periodo de flujo lento. Así se maximiza la supresión del flujo y se minimiza los artefactos secundarios a la pulsación de las carótidas. El tiempo de inversión para el pulso de doble pulso IR se fija tan cercano al punto de señal nula de la sangre como sea posible <sup>62</sup>. El doble pulso preparatorio de IR y la adquisición de una secuencia fast spin-eco se repiten dos veces cada intervalo R-R del ciclo cardiaco hasta que se adquieren todas las imágenes fast spin–eco rápidas. Para las secuencias de sangre negra potenciadas en T2 o densidad protónica (DP) se realizan 2 adquisiciones cada intervalo R-R. Para la potenciación en T1 se realiza 1 adquisición por cada R-R. Aplicando el pulso preparatorio de doble-IR justo después del inicio de la actividad cardiaca, el pulso de reinversión utilizado para seleccionar la sección se encuentra en la fase telediastólica del ciclo cardiaco. Debido a que el tiempo de inversión es normalmente de unos 650 ms, la adquisición de la secuencia fast spin-eco ocurre también durante la diástole. Se puede añadir un tercer pulso de inversión para suprimir la grasa.



**Fig. 11.** Doble pulso de IR. **A:** El primer pulso de IR no selectivo invierte la magnetización de todo el cuerpo incluyendo la sangre. El segundo pulso, que se aplica selectivamente a un corte, se aplica inmediatamente para reinvertir la magnetización de ese corte (banda amarilla). Como resultado la magnetización fuera de esta sección, incluida la de la sangre, está invertida, y la magnetización dentro de la sección no ha cambiado; **B:** Una secuencia rápida spin-eco se realiza tras un lapso de tiempo en el que la sangre reinvertida que estaba en el corte seleccionado se desplaza de ese corte y la sangre invertida pierde su magnetización (mostrado en gris) y se introduce en dicho corte. (Reproducido de Oppenheim et al.<sup>62</sup>)

Para obtener las imágenes T1 con contraste se inyectaron 2 mL de gadolinio (Omniscan (Gadodiamida 0,5mmol/ml) GE Healthcare) entre 3-5 minutos antes de la adquisición.

## 2.2 Postprocesado

Tras la adquisición las imágenes del estudio de carótidas se clasificaron conforme a una escala de cuatro puntos:

- 0, calidad nula, imágenes no valorables;
- 1, calidad mala, imágenes escasamente visibles no valorables;
- 2, calidad regular, imágenes visibles con artefactos pero valorables
- 3, buena calidad, imágenes valorables.

Para cada estudio se evaluó la calidad de cada una de las secuencias de forma independiente. El promedio de las puntuaciones de cada secuencia constituyó la puntuación de cada estudio. Se utilizaron los estudios con puntuación igual o mayor a 2.

A continuación se realizó la segmentación de la placa utilizando un software específico de segmentación vascular (Software Q Plaque, Medis medical imaging systems bv) que realiza una segmentación semiautomática del límite externo y del lumen carotídeos, permitiendo un ajuste manual en los casos en los que la segmentación no ha sido perfecta para perfilar la pared vascular con la mayor exactitud posible (Fig. de la 12 a 16).



Fig. 12. Selección de las secuencias de RM para realizar la segmentación.

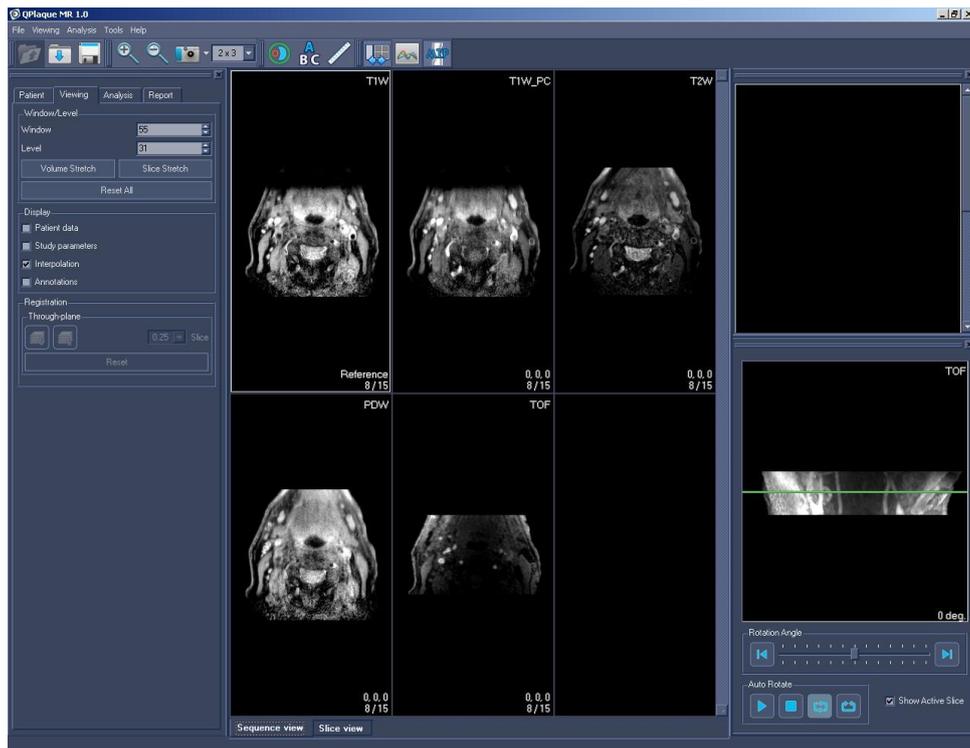


Fig. 13. Ajuste de ventana.

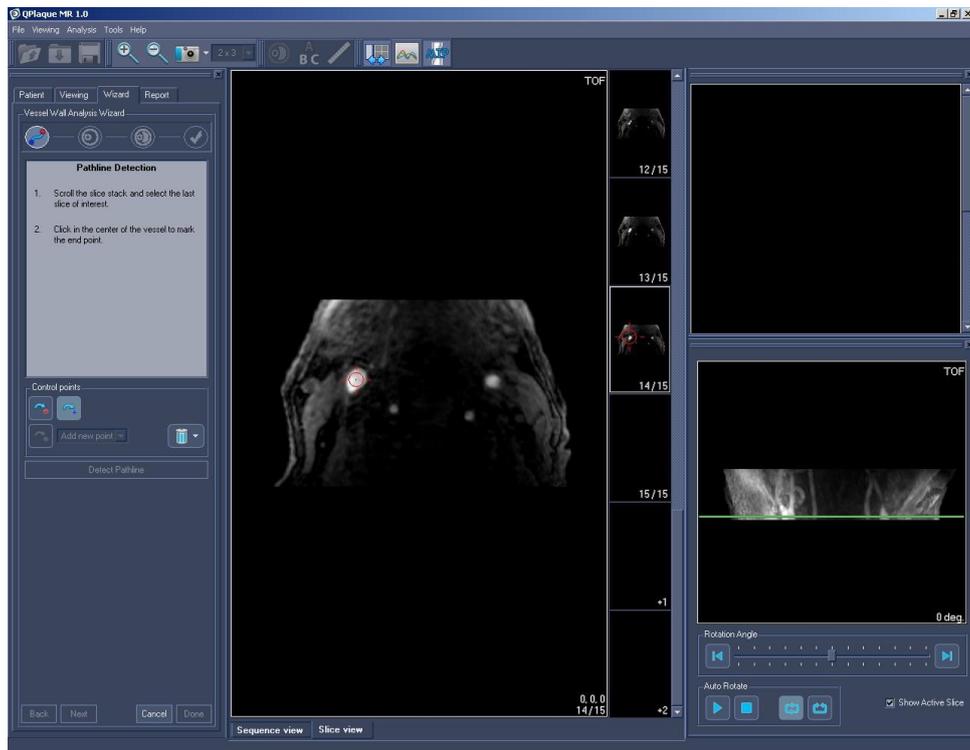


Fig. 14. Segmentación: Elección del punto de partida proximal para la delimitación del contorno vascular.

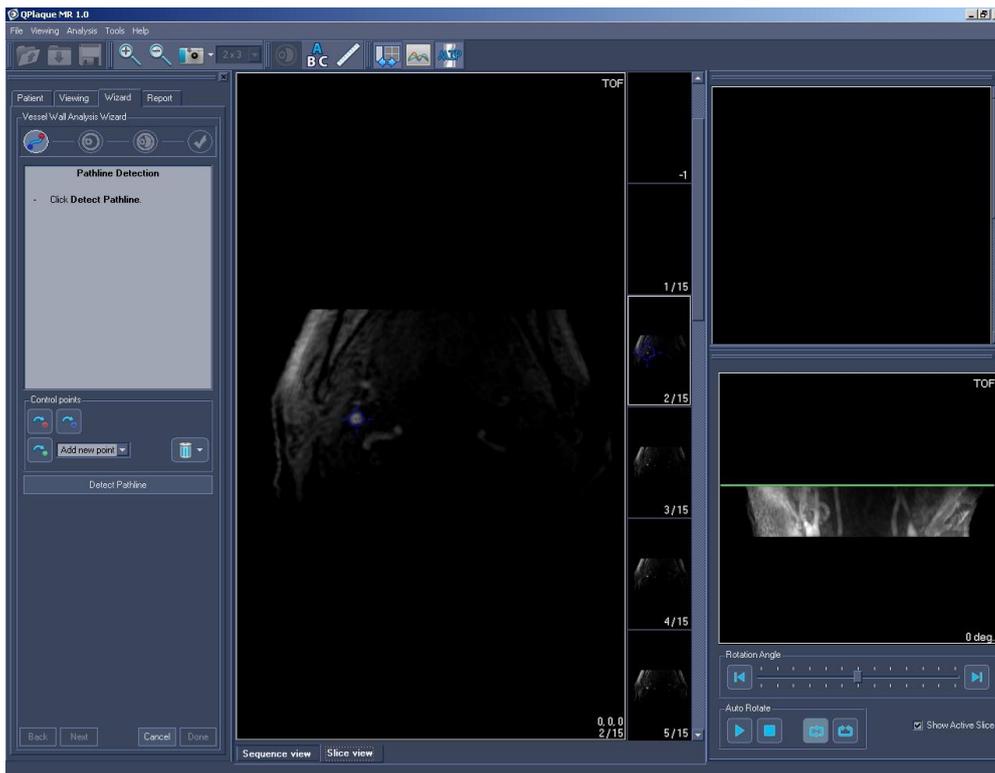


Fig. 15. Segmentación: Elección del punto de partida distal para la delimitación del contorno vascular.

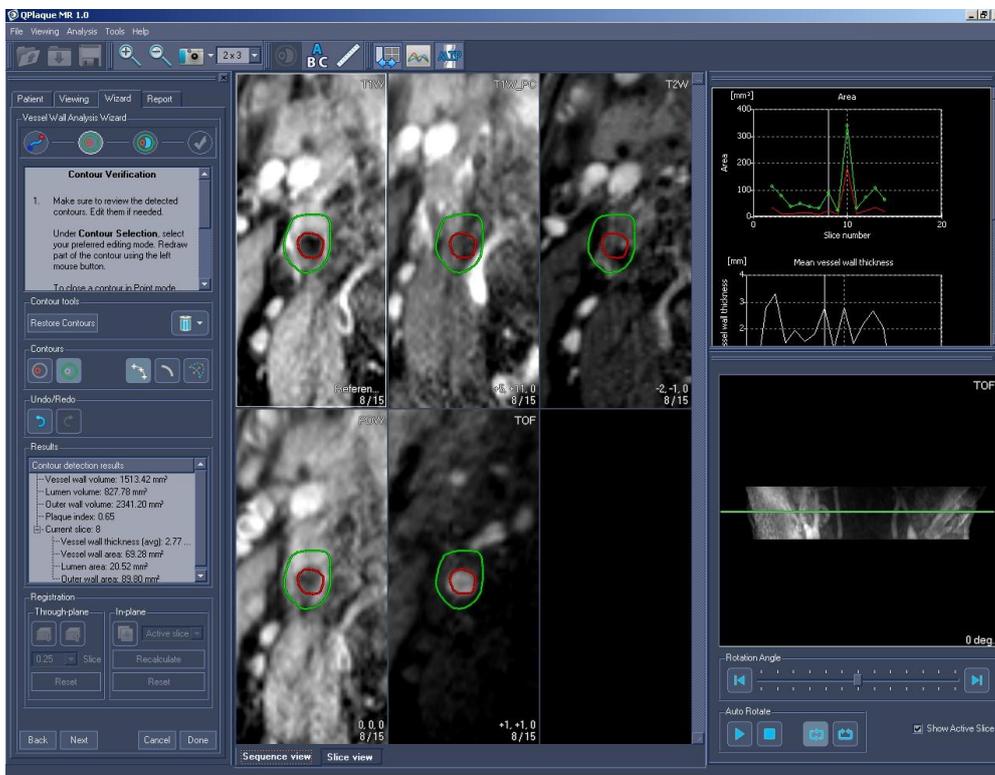
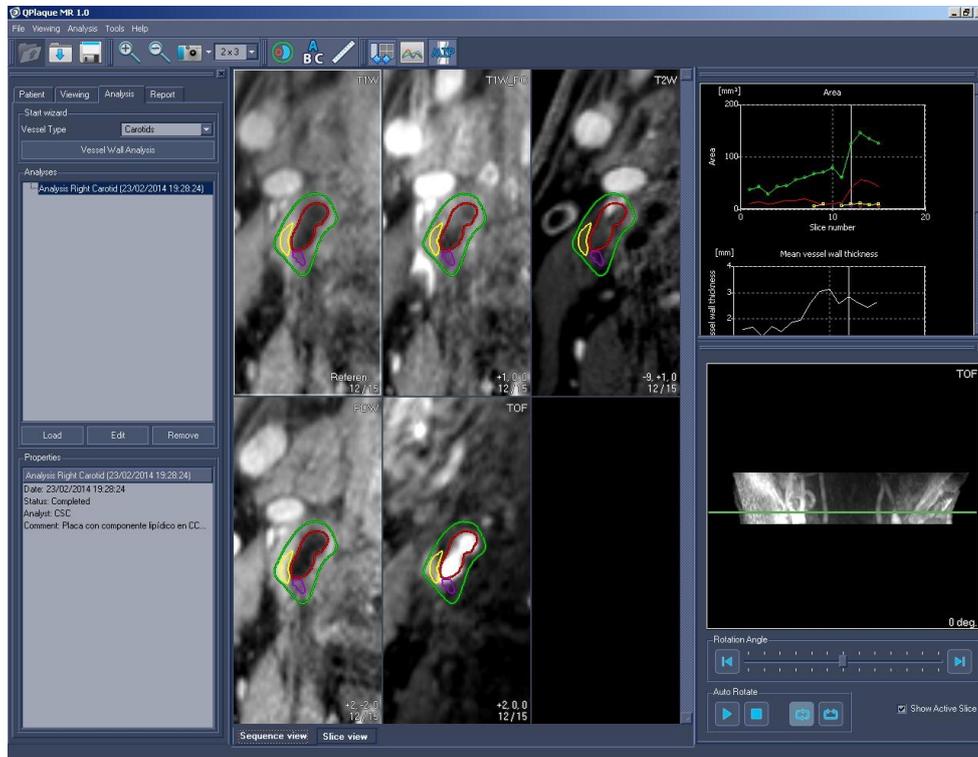


Fig. 16. Segmentación: Verificación y ajuste manual del contorno vascular.

Una vez limitada la pared de la placa el programa puede determinar el punto de máxima estenosis y el de mayor grosor de la placa. A continuación se delinearono manualmente en cada uno de los cortes, se cuantificó cada uno los componentes críticos de las placas carotídeas (Fig.17).



**Fig.17. Segmentación:** Delineación manual de los diferentes componentes de la placa (ejemplo en un corte).

Cuando cada uno de los componentes ha sido delineado en todos los cortes, el software genera un informe con los valores globales de volumen del lumen, la pared externa, la pared del vaso, el índice placa/vaso (volumen de la placa/volumen de la pared externa) y el porcentaje global de cada componente en la placa (Fig. 17). También proporciona las áreas del lumen, pared externa, grosor de la pared del vaso y las áreas y porcentaje que ocupan cada uno de los componentes para cada corte (Figs. 18 y 19).



Fig.18. Resultados : valores globales de volumen del lumen, la pared externa, la pared del vaso, el índice placa/vaso y el porcentaje global de cada componente en la placa.

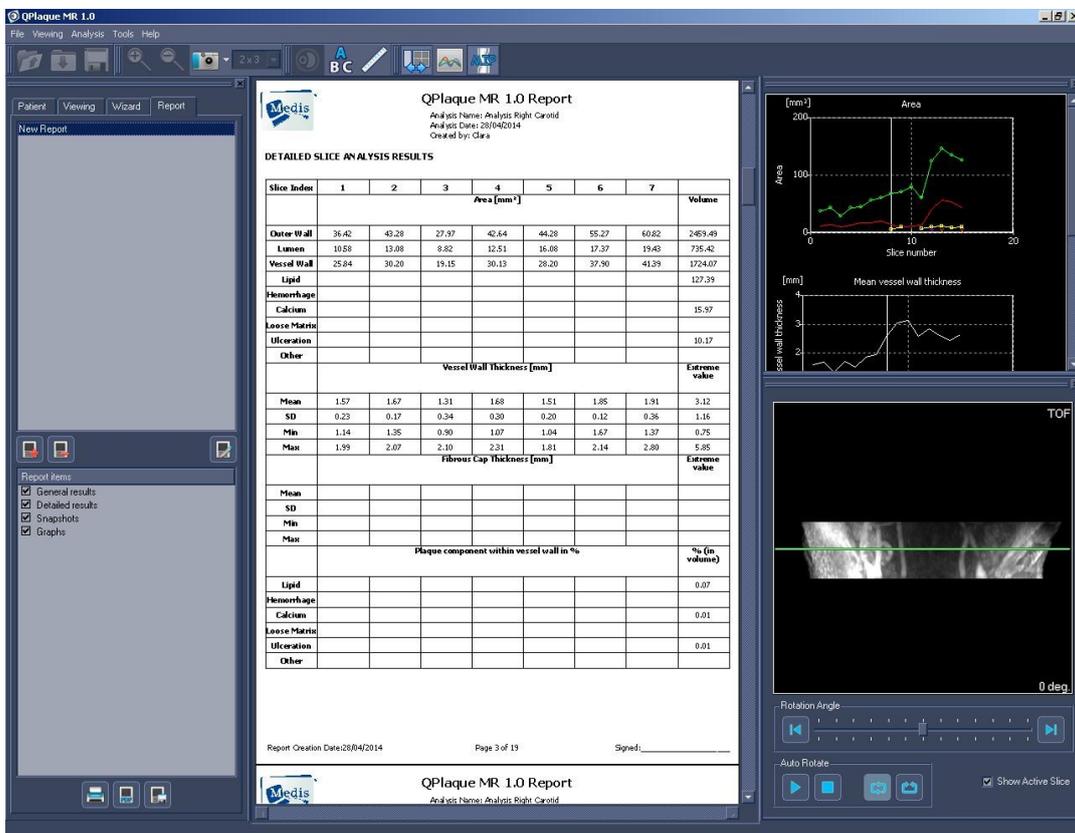


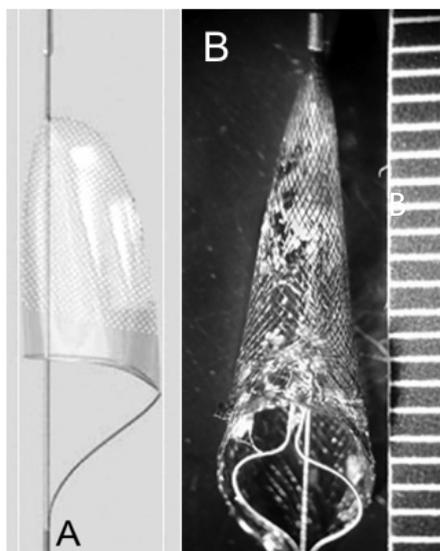
Fig.19. Resultados : valores las áreas del lumen, pared externa, grosor de la pared del vaso y áreas y porcentaje de cada uno de los componentes para cada corte de la placa.

### 3.- Resonancia Magnética cerebral, secuencia de difusión.

Para el estudio cerebral se utilizó una bobina específica estándar de 8 canales de cráneo provista por el fabricante de la unidad de RM. El estudio de difusión se realizó mediante una secuencia spin-eco eco-planar (TE 95 ms, TR 3562 ms, factor EPI 77, campo de visión 240 mm, matriz 128 x 256, espesor de corte 6 mm, interespacio entre cortes 1 mm, tiempo total de adquisición de la secuencia 21,4 sg) utilizando dos valores de gradiente de difusión (b) iguales a 0 y 1000 s/mm<sup>2</sup>, aplicados en las direcciones de los tres gradientes principales (planos x, y, z). En todos los casos se obtuvo mapa de coeficiente de atenuación de la difusión, o mapa ADC. Se compararon los estudios de difusión de parénquima cerebral obtenidos antes y después de la ASC para determinar la incidencia de lesiones isquémicas secundarias a la ocurrencia de embolismos durante el procedimiento.

### 4.- Angioplastia con balón y colocación de stent carotídeos (ASC).

La angioplastia se realizó en los primeros 3 meses tras el evento isquémico. A grandes rasgos el procedimiento intervencionista de angioplastia con balón y colocación de stent carotídeos se realizó mediante la colocación de un introductor largo 6F de 90 cm en carótida común preferentemente por vía femoral, excepto en los casos de oclusión femoral, en los que se realizó por punción braquial.

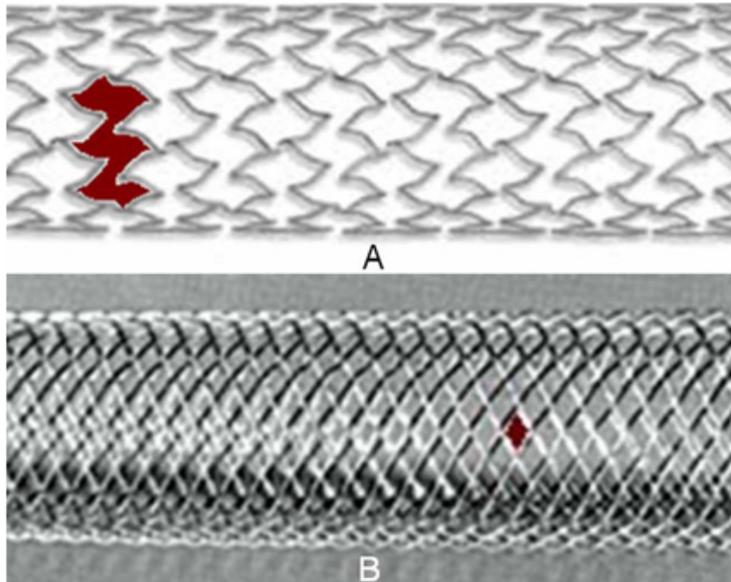


**Fig 20.** A.Filtro de carótida de diseño excéntrico antes de su utilización<sup>73</sup>; B. Filtro de carótida con contenido tras su uso en una angioplastia con colocación de stent<sup>74</sup>.

A continuación se colocó un sistema de protección de émbolos en el segmento pre-petroso de la carótida interna (Fig. 20 A<sup>73</sup> y B<sup>74</sup>).

En todos los casos se realizó una angioplastia con balón antes de la colocación del stent, utilizando un balón de bajo perfil de un diámetro inferior al nominal de la carótida interna y sistema monorraíl. Posteriormente, se colocó un stent carotídeo autoexpandible, también monorraíl de celda abierta o cerrada (Fig. 21<sup>74</sup>). Se realizó una angioplastia sobre el stent en los casos en los que la aposición de éste a la pared

arterial fue mala o persistía una estenosis importante, utilizando un catéter balón monorraíl de un diámetro igual o ligeramente superior al diámetro estimado de la ACI distal sana. Por último se retiró del filtro y se realizó la comprobación angiográfica extra e intracraneal.



**Fig 21. Diferencias entre un stent de celda abierta y de celda cerrada:**

A El stent de celda abierta está compuesto por varios anillos unidos por metal, dejando grandes áreas de la placa sin cubrir (11mm<sup>2</sup>).

B Stent de celda cerrada, mucho más denso con celdas más pequeñas, que dejan sólo 1mm<sup>2</sup> de área no cubierta, proporcionando una mejor cobertura<sup>74, 76</sup>.

## **5.- Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se han expresado como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Las variables cuantitativas, como la media y desviación estándar.

Para analizar las variables cualitativas según grupos de estudio se utilizó el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. En el caso de las variables cuantitativas se utilizó T-Student o Anova.

Para analizar la concordancia entre las características analizadas por resonancia magnética de las placas en las carótidas index y las contralaterales se utilizó el índice Kappa (Anexo 1).

El nivel de significación estadística se estableció en  $p \leq 0.05$ .

Los datos fueron analizados con el software SPSS (versión 23.0; IBM Corporation, Somers, NY, USA).

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 49 pacientes de forma consecutiva entre marzo de 2011 y mayo de 2012 que se ajustaban a los criterios de inclusión y exclusión y que firmaron el consentimiento informado para la RM y la ACS.

Se incluyeron en el grupo índice las carótidas sintomáticas y asintomáticas que fueron tratadas. Hubo 3 pacientes a los que se les practicó una ACS bilateral en dos intervenciones diferentes. Se realizaron un total de 52 ACS. Se descartó un examen por mala calidad de la imagen (anexo 1). Por lo tanto el grupo índice o grupo de carótidas intervenidas estaba constituido por 51 carótidas.

En el grupo control, constituido por las carótidas no intervenidas o contralaterales, se incluyeron 29 carótidas ya que hubo que tener en cuenta los 3 pacientes a los que se practicó una ACS bilateral, el examen de RM de baja calidad, 5 pacientes que presentaban una oclusión total de la carótida contralateral, un examen en el que no se incluyó la bifurcación carotídea contralateral, un paciente que había sido intervenido previamente de la carótida contralateral por angioplastia y stenting carotídeos y 9 pacientes que no presentaban placa en la carótida contralateral.

Respecto a la calidad de las imágenes, el 90% (n=46) de los estudios incluidos (n=51) presentó una puntuación de 2 con respecto a la calidad, una vez excluido un estudio que obtuvo una puntuación de 0 por mala calidad. El 10% restante (n=5) obtuvo una puntuación de 3 (anexo 1). La calidad de las imágenes obtenidas, aunque suficiente para distinguir los diferentes componentes, no permitió la realización del proceso de segmentación que se había previsto.

La media de cortes realizados para cada ponderación en sangre negra (T1, T1 con inyección de gadolinio, T2 y DP) fue de 18 (desviación estándar  $\pm$  8), debido a que hubo casos en los que la placa se encontraba en la carótida común y se aumentó el número de cortes para cubrir ésta y la bifurcación carotídea o porque se trataba de una placa larga. La media de cortes realizados en la secuencia TOF fue de unos 70 (desviación estándar  $\pm$  39) por los mismos motivos.

De las 51 carótidas índice incluidas, 23 presentaron la placa arteriosclerótica en la carótida interna derecha, una en la carótida común derecha, 25 en la carótida interna izquierda y 2 en la carótida común izquierda.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grado de estenosis, edad ni sexo de las carótidas índice de los pacientes sintomáticos y asintomáticos (tabla 5). La presencia de enfermedad coronaria fue más frecuente en los pacientes asintomáticos que en los sintomáticos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,016$ ) (tabla 5).

**TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN (Carótidas index)**

Las variables cuantitativas se representan como la media ( $\pm$  desviación estándar) o como la media ( $\pm$  desviación estándar) y [rango]. Las variables cualitativas se representan como número absoluto y porcentajes. Los porcentajes se calculan respecto al número total de pacientes dentro de cada grupo clínico (sintomáticos o asintomáticos).

EC enfermedad coronaria, EVP enfermedad vascular periférica.

	Sintomáticos (n=33)	Asintomáticos (n=18)	Significación estadística valor de p	Total (n=51)
<b>Estenosis</b>	88,4 ( $\pm 9,2$ )	84,1 ( $\pm 10,4$ )	0,133	86,9 ( $\pm 9,75$ )
<b>Edad</b>	66,9 ( $\pm 9,5$ ); [46-83]	69,8 ( $\pm 6,1$ ); [54-81]	0,253	67,9 [46-83]
<b>Varones</b>	27 (81,81%)	13 (72,2%)	0,325	40 (78,4%)
<b>HTA</b>	28 (84,8%)	15 (83,3%)	0,591	43 (84,3%)
<b>DM</b>	13 (39,4%)	8 (44,4%)	0,477	21 (41,2%)
<b>Tabaco</b>	13 (39,4%)	5 (27,8%)	0,303	18 (35,3%)
<b>HLP</b>	21 (63,6%)	13 (72,2%)	0,382	34 (66,7%)
<b>EC</b>	<b>3 (9,1%)</b>	<b>7 (38,4%)</b>	<b>0,016</b>	10 (19,6%)
<b>FA</b>	5 (15,2%)	2 (11,1%)	0,523	7 (13,7%)
<b>EVP</b>	5 (15,2%)	3 (16,7%)	0,591	8 (15,7%)

**1.- Conocer las características de la placa carotídea estudiada por RM en pacientes con estenosis de alto grado sintomática o asintomática tratados mediante angioplastia e implantación de stent carotídeo.**

La presencia de placa vulnerable o complicada en la carótida índice fue identificada en el 100% de los 33 pacientes sintomáticos (agudos y no agudos) y en 14 (77,8%) de los pacientes asintomáticos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,012$ ) (tabla 6).

Respecto a la composición de la placa, la presencia de sangre yuxtaluminal fue más frecuente en las placas índex de los pacientes sintomáticos que en las de los pacientes asintomáticos ( $p=0,013$ ). También se encontró con mayor frecuencia core lipídico necrótico en las placas índex de los pacientes sintomáticos que en las de los asintomáticos ( $p=0,001$ ) (tabla 6).

En lo que al estado de la superficie de la placa se refiere, se identificaron un mayor número de placas con cap roto entre las carótidas índex de los pacientes sintomáticos que entre las carótidas índex de pacientes asintomáticos ( $p=0,012$ ), mientras que la presencia de cap remodelado era más frecuente en las carótidas índex de los pacientes asintomáticos que en las de los pacientes sintomáticos ( $p=0,013$ ). La presencia de úlcera también fue más frecuente en las carótidas índex de los pacientes asintomáticos que en las de los pacientes sintomáticos ( $p=0,038$ ) (tabla 6).

**TABLA 6. COMPOSICIÓN DE LA PLACA POR GRUPO CLÍNICO (Carótidas índex)**

Las variables cualitativas se representan como número absoluto y porcentajes.  
Los porcentajes se calculan respecto al número total de pacientes dentro de cada grupo clínico (sintomáticos o asintomáticos).

	Sintomáticos (n=33)	Asintomáticos (n=18)	Significación estadística valor de p	Total (n=51)
Placa vulnerable	33 (100%)	14 (77,8%)	0,012	47 (92,2%)
Sangre 3D TOF	8 (24,2%)	4 (22,2%)	0,579	12 (23,5%)
Sangre intraplaca	23 (69,7%)	8 (44,4%)	0,072	31 (60,8%)
Sangre yuxtaluminal	23 (69,7%)	6 (33,3%)	0,013	29 (56,9%)
Cap visible en TOF	1 (3%)	1 (5,6%)	0,586	2 (3,9%)
Cap roto	15 (45,5%)	2 (11,1%)	0,012	17 (33,3%)
Cap remodelado	10 (30,3%)	12 (66,7%)	0,013	22 (43,1%)
Úlcera	18 (54,5%)	15 (83,3%)	0,038	33 (64,7%)
Core lipídico	24 (72,7%)	4 (22,2%)	0,001	28 (54,9%)
Calcio	20 (60,6%)	12 (66,7%)	0,454	32 (62,7%)
Calcio que protruye a la luz arterial	3 (9,1%)	2 (11,1%)	0,585	5 (9,8%)

El tipo de placa más frecuente según la clasificación propuesta por Virmani et al. en las carótidas índex de los pacientes sintomáticos fue el fibroateroma de capa fina calcificado (60,6%) al igual que en los pacientes asintomáticos (50%) (tabla 7).

Cuando se aplicó la clasificación para las lesiones arterioscleróticas de la AHA adaptada para RM, el tipo de placa más frecuente en las carótidas índex tanto en los pacientes sintomáticos como en los asintomáticos fue la placa de tipo VI, aunque se encontró un mayor porcentaje en los pacientes sintomáticos ( $p=0,025$ ) (tabla 7).

**TABLA 7. TIPOS DE PLACA POR GRUPO CLÍNICO (Carótidas índex)**

Las variables cualitativas se representan como número absoluto y porcentajes.  
Los porcentajes se calculan respecto al número total de pacientes dentro de cada grupo clínico (sintomáticos o asintomáticos).

	Sintomáticos (n=33)	Asintomáticos (n=18)	Total (n=51)
<b>Clasificación de Virmani</b>			
Fibroateroma <i>Fibrous cap atheroma</i>	0 (0%)	2 (11,1%)	2 (3,9%)
Fibroateroma de capa fina <i>Thin fibrous cap atheroma</i>	13 (39,4%)	5 (27,8%)	18 (35,3%)
Fibroateroma de capa fina calcificado <i>Calcified thin fibrous cap atheroma</i>	20 (60,6%)	9 (50%)	29 (56,9%)
Ateroma fibrocálcico <i>Fibrocalcific plaque</i>	0 (0%)	2 (11,1%)	2 (3,9%)
<b>Clasificación de la AHA</b>			
IV/V	5 (15,2%)	2 (11,1%)	7 (13,7%)
VI	27(81,8%)	10 (55,6%)	37 (72,5%)
VII	1 (3%)	6 (33,3%)	7 (13,7%)

Todos los pacientes sintomáticos ya sea con AIT, ictus con lesiones residuales mínimas (ictus LRM) e ictus menor, presentaron placas vulnerables. Sólo 4 (22,2%) de los pacientes asintomáticos presentaron una placa no vulnerable. Debido a la ausencia de pacientes sintomáticos con placa no vulnerable, no fue posible realizar un cálculo estadístico para detectar si existía una diferencia significativa según el tipo de clínica, ya que la placa vulnerable era una constante (tabla 8).

**TABLA 8. TIPO DE PLACA POR MODO DE PRESENTACIÓN CLÍNICO.**

Las variables cualitativas se representan como número absoluto y porcentajes. Los porcentajes se calculan respecto al número total de pacientes dentro de cada tipo de presentación clínica (AIT, ictus LRM, ictus menor o asintomático).

**AIT:** accidente isquémico transitorio; **ictus LRM:** ictus con lesiones residuales mínimas

	<b>AIT (n=15)</b>	<b>ictus LRM (n=16)</b>	<b>ictus menor (n=2)</b>	<b>asintomático (n=18)</b>	<b>total (n=51)</b>
<b>placa vulnerable o complicada</b>	15 (100%)	16 (100%)	2 (100%)	14 (77,7%)	47 (92,1%)
<b>placa no vulnerable ni complicada</b>	0	0	0	4 (22,2%)	4 (7,8%)

**2.- Determinar si existe diferencia en el tipo de placa que presentan los diferentes subgrupos clínicos (sintomático agudo, sintomático no agudo y asintomático) de pacientes con estenosis carotídea de alto grado sometidos a angioplastia e implantación de stent carotídeo.**

Se observó que en las placas índex de los pacientes sintomáticos agudos existía cap roto con mayor frecuencia que en las placas de los pacientes sintomáticos no agudos ( $p=0,031$ ) (tabla 9).

**TABLA 9. COMPOSICIÓN DE LA PLACA POR SUBGRUPO CLÍNICO (Carótidas índex).**

Las variables cualitativas se representan como número absoluto y porcentajes. Los porcentajes se calculan respecto al número total de pacientes dentro de cada subgrupo clínico (sintomáticos agudos, sintomáticos no agudos o asintomáticos).

	Sintomáticos agudos (n=11)	Sintomáticos no agudos (n=22)	Significación estadística valor de p	Asintomáticos (n=18)
Sangre 3D TOF	4 (36,4%)	4 (18,2%)	0,233	4 (22,2%)
Sangre intraplaca	7 (63,6%)	16 (72,7%)	0,440	8 (44,4%)
Sangre yuxtaluminal	7 (63,6%)	16 (72,7%)	0,440	6 (33,3%)
Cap visible en TOF	0 (0%)	1 (4,5%)	0,667	1 (5,6%)
Cap roto	<b>8 (72,7%)</b>	<b>7 (31,8%)</b>	<b>0,031</b>	2 (11,1%)
Cap remodelado	1 (9,1%)	9 (40,9%)	0,066	12 (66,7%)
Úlcera	4 (36,4%)	14 (63,6%)	0,133	15 (83,3%)
Core lipídico	9 (81,1%)	15 (68,2%)	0,347	4 (22,2%)
Calcio	7 (63,6%)	13 (59,1%)	0,554	12 (66,7%)
Calcio que protruye a la luz arterial	1 (9,1%)	2 (9,1%)	0,718	2 (11,1%)

El tipo de placa más frecuente según la clasificación propuesta por Virmani et al. en los pacientes sintomáticos agudos fue el fibroateroma de capa fina calcificado (7/11; 63,6%) al igual que en los pacientes sintomáticos no agudos (13/22; 59,1%) y en los asintomáticos (9/18; 50%) (tabla 10).

El tipo de placa según la clasificación adaptada para RM de la AHA más frecuente en todos los grupos fue la placa de tipo VI: se encontró en 9 de los 11 pacientes sintomáticos agudos (81,8%), 18 de los 22 pacientes sintomáticos no agudos (81,8%) y en 10 de los 18 pacientes asintomáticos (55,6%) (tabla 10).

**TABLA 10. TIPOS DE PLACA POR SUBGRUPO CLÍNICO (Carótidas index).**

Las variables cualitativas se representan como número absoluto y porcentajes. Los porcentajes se calculan respecto al número total de pacientes dentro de cada subgrupo clínico (sintomático agudo, sintomático no agudo o asintomático).

	Sintomáticos agudos (n=11)	Sintomáticos no agudos (n=22)	Asintomáticos (n=18)
<b>Clasificación de Virmani</b>			
Fibroateroma <i>Fibrous cap atheroma</i>	0 (0%)	0 (0%)	2 (11,1%)
Fibroateroma de capa fina <i>Thin fibrous cap atheroma</i>	4 (36,4%)	9 (40,9%)	5 (27,8%)
Fibroateroma de capa fina calcificado <i>Calcified thin fibrous cap atheroma</i>	7 (63,6%)	13 (59,1%)	9 (50%)
Ateroma fibrocálcico <i>Fibrocalcific plaque</i>	0 (0%)	0 (0%)	2 (11,1%)
<b>Clasificación de la AHA</b>			
IV/V	2 (18,2%)	3 (13,6 %)	2 (11,1%)
VI	9 (81,8%)	18 (81,8%)	10 (55,6%)
VII	0 (0%)	1 (4,5%)	6 (33,3%)

**3.- Conocer si existe diferencia en la incidencia de lesiones isquémicas sintomáticas o asintomáticas identificadas mediante estudio de RM de difusión según el tipo de placa tras el procedimiento (angioplastia + stent).**

Se realizó una resonancia magnética con secuencia de difusión al día siguiente de la intervención para detectar los embolismos tras la angioplastia y stent carotídeos a 41 de los 51 pacientes incluidos en el grupo de carótidas index. Entre éstos, sólo 7 pacientes presentaron embolismos, interpretados como restricción de la difusión en la resonancia post-procedimiento. Todos ellos presentaban una placa vulnerable, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,56$ ) (tabla 11).

**TABLA 11. TIPO DE PLACA Y EMBOLISMOS POST ANGIOPLASTIA Y STENT CAROTÍDEOS**

Las variables cualitativas se representan como número absoluto y porcentajes. Los porcentajes se calculan respecto al número total de pacientes con o sin placa vulnerable o complicada.

	<b>Placa no vulnerable no complicada (n=3)</b>	<b>Placa vulnerable o complicada (n=38)</b>	<b>Total (n=41)</b>
<b>Sin embolismo post angioplastia</b>	3 (100%)	31 (81,6%)	34 (82,9%)
<b>Embolismo post angioplastia</b>	0 (0%)	7 (100%)	7 (17,1%)

**4.- Determinar si existe coincidencia entre el punto de máxima estenosis y el lugar de placa complicada.**

En la mayoría de los casos, la zona de la placa considerada como vulnerable coincidía con el punto de estenosis máxima (27/47; 57,4%). Esta tendencia se observó algo más en los pacientes sintomáticos agudos (7/11; 63,6%) y asintomáticos (9/14; 64,2%) que en los sintomáticos no agudos (11/22; 50%). Ninguna de estas asociaciones fue estadísticamente significativa (tabla 12).

**TABLA 12. MÁXIMA ESTENOSIS Y CLÍNICA (carótidas index)**

**Coinciden:** el punto de máxima estenosis y zona de placa vulnerable o complicada están al mismo nivel.

**No coinciden:** el punto de máxima estenosis y zona de placa vulnerable o complicada no se encuentran al mismo nivel.

	Sintomático agudo (n=11)	Sintomático no agudo (n=22)	Sintomático (n=33)	Asintomático (n=14)	Total (n=47)
<b>No coincide</b>	4 (36,4%)	11 (50%)	15 (45,5%)	5 (35,7%)	20 (42,5%)
<b>Coincide</b>	7 (63,6%)	11 (50%)	18 (54,5%)	9 (64,2%)	27 (57,4%)

**5.- Determinar si existe asociación entre el tipo de placa que presentan los pacientes con estenosis carotídea grave tratados mediante angioplastia e implantación de stent y la presencia de factores de riesgo.**

El único factor de riesgo cardiovascular asociado con la presencia de placa sintomática fue la presencia de enfermedad coronaria (EC), cuya presencia era significativamente más frecuente en los pacientes asintomáticos que en los sintomáticos ( $p=0,016$ ) (tabla 6).

Se encontró asociación estadísticamente significativa ( $p=0,010$ ) entre la placa vulnerable y la presencia de cuatro o más factores de riesgo cardiovascular (tabla 13).

**TABLA 13. PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y PLACA VULNERABLE**

Las cifras absolutas expresan el número de pacientes con o sin placa vulnerable o complicada que presentan con más de tres factores de riesgo cardiovascular. Los porcentajes entre paréntesis se refieren al total de pacientes con más de tres factores de riesgo cardiovascular.

	<b>3 ó menos factores de riesgo cardiovascular (n=34)</b>	<b>3 ó menos factores de riesgo cardiovascular (n=17)</b>	<b>Total (n=51)</b>
<b>Placa no vulnerable no complicada</b>	0 (0%)	4 (23,5%)	4 (7,8%)
<b>Placa vulnerable o complicada</b>	34 (100%)	3 (76,5%)	47 (92,2%)

## **6.- Características de las placas contralaterales.**

La estenosis media de las carótidas contralaterales fue menor que en el grupo de carótidas índice (31,65% de estenosis media en las carótidas contralaterales según el método NASCET (anexo 1) frente al 86,9% de estenosis media de las carótidas índice (tabla 5)).

En el grupo de carótidas contralaterales no se encontraron diferencias en el grado de estenosis, edad ni sexo entre pacientes sintomáticos y asintomáticos.

En las carótidas contralaterales de los pacientes sintomáticos fue más frecuente la presencia de cap roto (6,7%) que en las de los pacientes asintomáticos (0%). El core lipídico-necrótico también fue más frecuente en las carótidas contralaterales de los pacientes sintomáticos (22,2%) que en las de los asintomáticos (9,1%) (tabla 15). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Al igual que en las índice, el tipo de placa más frecuente entre las carótidas contralaterales era la placa vulnerable cuya presencia fue mayor en los pacientes sintomáticos (61,1%) que en los asintomáticos (45,5%) sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa (tabla 14).

Respecto a la superficie de la placa, el cap remodelado se presentaba más frecuentemente en las placas contralaterales de los pacientes asintomáticos (72,7%) que en las de los sintomáticos (55,6%) sin que, a diferencia de lo que ocurría en las carótidas índice, esta diferencia fuera estadísticamente significativa (tabla 14).

La presencia de úlcera, mayoritaria en las placas índice de pacientes asintomáticos, era similar en las carótidas contralaterales de los pacientes asintomáticos (72,2%) y sintomáticos (72,7%). Algo parecido sucedía con la presencia de sangre yuxtaluminal, cuya distribución era muy parecida en las placas contralaterales de los pacientes sintomáticos (27,8%) y asintomáticos (27,3%), a diferencia de lo observado en las placas de las carótidas índice.

**TABLA 14. COMPOSICIÓN DE LA PLACA POR GRUPO CLÍNICO (Carótidas contralaterales).**

Las variables cualitativas se representan como número absoluto y porcentajes.  
Los porcentajes se calculan respecto al número total de pacientes dentro de cada grupo clínico (sintomáticos o asintomáticos).

	Sintomáticos (n=18)	Asintomáticos (n=11)	Total (n=29)
<b>Placa vulnerable o complicada</b>	11 (61,1%)	5 (45,5%)	16 (55,2%)
<b>Sangre 3D TOF</b>	1 (5,6%)	1 (9,1%)	2 (6,9%)
<b>Sangre intraplaca</b>	5 (27,8%)	3 (27,3%)	8 (27,6%)
<b>Sangre yuxtaluminal</b>	5 (27,8%)	3 (27,3%)	8 (27,6%)
<b>Cap visible en TOF</b>	5 (27,8%)	2 (18,2%)	7 (24,1%)
<b>Cap roto</b>	3 (16,7%)	0 (0%)	3 (10,3%)
<b>Cap remodelado</b>	10 (55,6%)	8 (72,7%)	18 (62,1%)
<b>Úlcera</b>	13 (72,2%)	8 (72,7%)	21 (72,4%)
<b>Core lipídico</b>	4 (22,2%)	1 (9,1%)	5 (17,2%)
<b>Calcio</b>	13 (72,2%)	11 (100%)	24 (82,8%)
<b>Calcio que protruye a la luz arterial</b>	2 (11,1%)	0 (0%)	2 (6,9%)

Para determinar si la presencia de una característica de la placa era similar en la carótidas índice y contralaterales, se evaluó el nivel de concordancia entre las placas índice y contralaterales de cada uno de los componentes de la placa descritos en las tablas anteriores para los pacientes asintomáticos, sintomáticos y para el global de pacientes (incluyendo los sintomáticos y los asintomáticos) mediante el cálculo del índice k y su significación estadística.

Se comprobó que existía una concordancia moderada al evaluar la presencia de cap remodelado entre las placas índice y contralaterales de los pacientes sintomáticos (índice K= 0,458; p= 0,04) y del global de pacientes (índice K= 0,434; p= 0,018).

De forma similar, se encontró una concordancia moderada al evaluar la presencia de úlcera en las placas índice y contralaterales del global de pacientes (índice K=0,39; p=0,016).

Se halló una buena concordancia significativamente estadística al evaluar el core lipídico necrótico en las placas índice y contralaterales de los pacientes asintomáticos (k=0,621; p=0,026) y la presencia de calcio en carótidas índice y contralaterales en los pacientes sintomáticos (k=0,609; p=0,009) y en el global de pacientes (k=0,583; p=0,001).

Según la clasificación de la AHA adaptada para RM la placa de tipo VI fue la más frecuente en los pacientes sintomáticos (44,4%) al igual que se observó en las carótidas índice (tabla 7). Sin embargo, el tipo de placa más frecuente según esta clasificación en las carótidas contralaterales de los pacientes asintomáticos fue la de tipo VII (63,6%) (tabla 15).

**TABLA 15. TIPOS DE PLACA POR GRUPO CLÍNICO (Carótidas contralaterales).**

Las variables cualitativas se representan como número absoluto y porcentajes.

Los porcentajes se calculan respecto al número total de pacientes dentro de cada grupo clínico (sintomáticos o asintomáticos).

	Sintomáticos (n=18)	Asintomáticos (n=11)	Total (n=29)
<b>Placa vulnerable o complicada</b>	11 (61,1%)	5 (45,5%)	16 (55,2%)
<b>Clasificación de Virmani</b>			
Engrosamiento intimal patológico Pathologic intimal thickening	3 (16%)	0 (0%)	3 (10,3%)
Fibroateroma Fibrous cap atheroma	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fibroateroma calcificado Calcified fibrous cap atheroma	1 (5%)	0 (0%)	1 (3%)
Fibroateroma de capa fina Thin fibrous cap atheroma	2 (11%)	0 (0%)	2 (6,8%)
Fibroateroma de capa fina calcificado Calcified thin fibrous cap atheroma	11 (61%)	7 (63,6%)	18 (62%)
Ateroma fibrocálcico Fibrocalcific plaque	1 (5%)	4 (36,3%)	5 (17,2%)
<b>Clasificación de la AHA</b>			
III	3 (16,6%)	0 (0%)	3 (10,3%)
IV/V	2 (11%)	0 (0%)	2 (6,8%)
VI	8 (44,4%)	3 (27,2%)	11 (37,9%)
VII	5 (27,7%)	7 (63,6%)	12 (41,4%)
VIII	0 (0%)	1 (9%)	1 (6,8%)

## **DISCUSION**

Los ACVs isquémicos constituyen hoy en día una importante causa de morbimortalidad en el mundo occidental cuya incidencia aumentará en los años venideros. En torno a un 20% de AVCs isquémicos tienen como causa la ateromatosis carotídea.

La indicación de tratamiento de la placa carotídea se basa en el grado de estenosis arterial causado por ésta, de acuerdo con los resultados de los estudios realizados durante las décadas de los 80 y 90 que concluyeron que la práctica de la endarterectomía de la placa carotídea en los pacientes sintomáticos y asintomáticos con un alto grado de estenosis es eficaz para prevenir AVCs isquémicos en este grupo.

En la actualidad se desconoce la secuencia exacta de eventos que conduce a una placa ateromatosa a causar un AVC isquémico, aunque parece no depender únicamente del grado de estenosis causado por la placa, siendo importante la composición de la misma. Aunque es posible que una placa que cause una grave estenosis dé lugar a una isquemia cerebral hemodinámica, el mecanismo que más frecuentemente causa un AVC isquémico secundario a placa carotídea es el embolismo arterio-arterial.

### **1.- Conocer las características de la placa carotídea estudiada por RM en pacientes con estenosis de alto grado sintomática o asintomática tratados mediante angioplastia e implantación de stent carotídeo.**

Cuando el cap de una placa carotídea se rompe, debido a una combinación de mecanismos inflamatorios y mecánicos, se inician una serie de reacciones que conducen a la formación de un trombo en la superficie de la placa como consecuencia de la exposición del subendotelio al torrente sanguíneo. Este trombo puede desprenderse y dar lugar, si no es lisado antes por el sistema de trombolisis endógeno, a un AVC isquémico.

En nuestro estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,012$ ) entre la presencia de síntomas y la presencia de placa vulnerable o complicada dentro del grupo de carótidas índex (o carótidas intervenidas) y entre la presencia de síntomas y placa tipo VI de la clasificación de la AHA ( $p=0,025$ ). Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos por Lindsay et al <sup>75</sup> en el que se estudiaron de forma prospectiva mediante RM de carótidas en una unidad de 3T las placas carotídeas de 41 pacientes que sufrieron un ictus o un AIT con una estenosis del 30% o más en la fase aguda (pasaron una media de 2 días entre la aparición de los síntomas y la RM, 7 días como máximo) usando como controles 40 pacientes asintomáticos con características (edad, sexo, grado de estenosis y distribución de factores de riesgo cardiovasculares) similares. No se incluyeron pacientes sintomáticos no agudos. Las placas complicadas (lesiones de tipo VI de la clasificación de las lesiones arterioscleróticas de la AHA adaptada para RM) resultaron ser más frecuentes en los pacientes sintomáticos que en los controles asintomáticos.

La solución de continuidad creada tras la rotura del cap permite el paso de sangre procedente del lumen arterial al interior de la placa<sup>21,22</sup>, dando lugar a una hemorragia intraplaca yuxtaluminal que será degradada lentamente y pasará a formar parte del core lipídico-necrótico contribuyendo al aumento de volumen de la placa<sup>76</sup>.

A pesar de que tanto las placas de los pacientes sintomáticos como las de los pacientes asintomáticos incluidas en nuestro estudio se caracterizaban por presentar una superficie muy irregular y una composición heterogénea con abundante calcio, en nuestro análisis las placas de los pacientes sintomáticos se caracterizaron por presentar en mayor proporción que las de los asintomáticos rotura del cap ( $p=0,012$ ), hemorragia intraplaca yuxtaluminal ( $p=0,013$ ) y core lipídico-necrótico ( $p=0,001$ ), coincidiendo con las conclusiones del estudio de Spagnoli et al<sup>39</sup> en el que se analizaron histológicamente 269 especímenes de endarterectomía de pacientes con alto grado de estenosis carotídea en los que se encontró más frecuentemente cap roto y trombosis en las lesiones ateromatosas de los pacientes sintomáticos que en las de los asintomáticos.

Yuan et al<sup>77</sup>. encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la rotura del cap y la presencia de cap fino detectado por RM con la presencia de síntomas en una cohorte de 53 pacientes

con una estenosis carotídea de un 50 a un 99% detectada por doppler de los que 28 habían sufrido un ictus o un AIT en los 90 días previos.

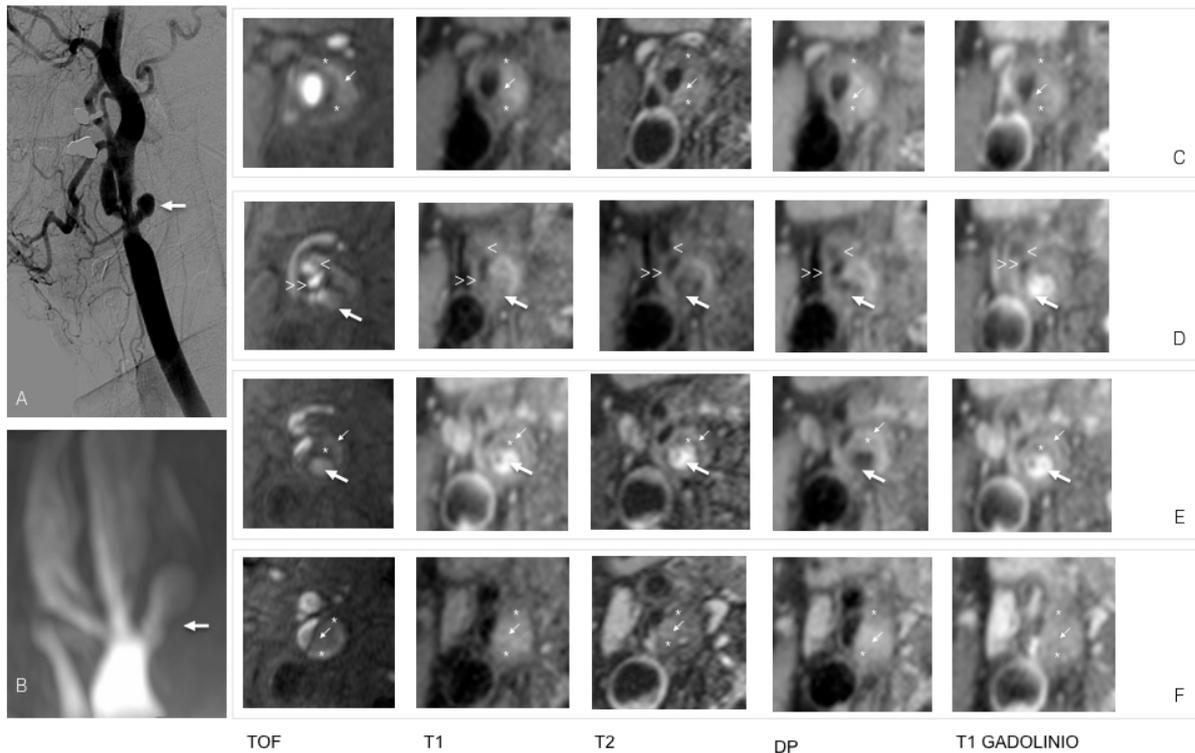
En un estudio prospectivo, Takaya et al<sup>78</sup> caracterizaron mediante RM las placas ateromatosas en 154 pacientes asintomáticos con una estenosis carotídea entre un 50 y un 79% en ecografía. A continuación se realizó un seguimiento clínico de estos pacientes cada 3 meses, con una media de duración de 38,2 meses. Se registraron 12 eventos isquémicos durante el periodo de seguimiento. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia en la RM de base de cap fibroso adelgazado o roto, hemorragia intraplaca, mayor tamaño del core lipídico-necrótico y la ocurrencia de accidentes cerebrovasculares durante el seguimiento.

Underhill et al<sup>79</sup> estudiaron la evolución de 108 carótidas asintomáticas con una estenosis de un 50 a un 79% detectada por ecografía mediante RM de 3T. Realizaron una RM de base que se repitió tras 3 años de seguimiento. El 21,3% (n=23) de los 108 pacientes presentaba rotura del cap en el en la RM de base. A los 3 años, el 10,6% (n=9) de los pacientes sin disrupción del cap en la RM inicial habían desarrollado rotura del cap. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las nuevas roturas del cap fibroso y el aumento del volumen del core lipídico-necrótico (p=0,035).

La presencia de hiperseñal TOF-MIP en el interior de las placas carotídeas se correlaciona con mayores volúmenes de core lipídico-necrótico y hemorragia, marcadores de la vulnerabilidad de la placa. En nuestro estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa de sangre en 3D TOF entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos. Al evaluar esta característica en placas muy irregulares y ulceradas, como es el caso en nuestro estudio, es difícil distinguir entre la hiperseñal TOF de un una hemorragia intraplaca yuxtaluminal y la presencia de una úlcera con hiperseñal TOF correspondiente a la luz arterial en su interior.<sup>79, 80</sup>. En los casos dudosos es necesario evaluar las secuencias axiales para identificar el estado del cap y la presencia de sangre yuxtaluminal, existiendo a veces coincidencia entre la presencia de úlcera con cap remodelado o roto y la presencia de sangre yuxtaluminal, como sucede en el siguiente ejemplo (figura 22).

A veces incluso en los cortes axiales TOF y de las secuencias en sangre negra pueden existir dudas en casos con grandes úlceras que penetran en la placa normalmente en sentido ascendente,

observando en los cortes más distales de estas secuencias axiales la hiperseñal correspondiente a la sangre contenida en el interior de la úlcera pero no el defecto en el cap que da lugar a la úlcera y que se encuentra en cortes más proximales. La evaluación de la presencia de sangre en 3D TOF probablemente sea más útil en placas menos irregulares y ulceradas y/o utilizando secuencias en sangre negra, sobre todo si se han adquirido en 3D, ya que permitirían un estudio de la placa en cualquier plano del espacio.



**Fig. 22. A:** Angiografía de la carótida común derecha de un paciente que muestra una gran úlcera (flecha gruesa). **B:** reconstrucción TOF MIP de la misma carótida donde se aprecia la úlcera (flecha gruesa). **C:** cortes proximales a la zona de la úlcera donde se aprecia la presencia de core lipídico necrótico (asterisco) y sangre (flecha). **D:** en este corte se aprecia la úlcera (flecha gruesa), la luz de la carótida interna derecha (doble cabeza de flecha) y la de la carótida externa derecha (cabeza de flecha). **E:** unos milímetros más arriba se observa la úlcera (flecha gruesa) rodeada de un halo de hemorragia intraplaca (flecha) y core lipídico necrótico (asterisco). **F:** más distalmente ya no se observa la úlcera, sólo una zona de hemorragia (flecha) y de core lipídico necrótico (asterisco).

**2.- Determinar si existe diferencia en el tipo de placa que presentan los diferentes subgrupos clínicos (sintomático agudo, sintomático no agudo y asintomático) de pacientes con estenosis carotídea de alto grado sometidos a angioplastia e implantación de stent carotídeo.**

La rotura del cap de la placa va seguida de un proceso de reparación de la misma. La única diferencia que se encontró entre los pacientes sintomáticos agudos y los sintomáticos no agudos fue una mayor frecuencia de rotura del cap en los primeros ( $p=0,031$ ), probablemente porque en los pacientes sintomáticos no agudos ya se había iniciado el proceso de reparación del cap en las placas con cap roto. De acuerdo con nuestros resultados, en el análisis histológico realizado por Redgrave et al<sup>81</sup> de 526 especímenes de endarterectomía de pacientes con estenosis carotídea sintomática grave (más de un 50% de estenosis carotídea (NASCET)) se encontró una asociación negativa estadísticamente significativa entre la rotura del cap y el tiempo transcurrido desde el AVC isquémico hasta la realización de la endarterectomía carotídea.

En el ya citado estudio de Lindsay et al<sup>75</sup> se realizó un seguimiento por RM carotídea a 30 de los 41 pacientes sintomáticos (pasaron 90 días de media entre el AVC isquémico inicial y la RM). Entre los 30 pacientes que fueron controlados por RM, hubo 14 que presentaron una placa tipo VI (placa complicada) en la RM inicial, siendo 6 de ellos intervenidos quirúrgicamente, por lo que sólo se pudo analizar por RM la evolución de las placas de 8 pacientes, que permanecieron globalmente estables excepto en dos casos en los que las placas fueron reclasificadas como tipo IV/V de la clasificación de la placa carotídea de la AHA para RM, probando que es posible detectar cambios en las características de las placas tras un evento isquémico agudo y que tras la ruptura del cap existe un fenómeno de remodelado, probablemente más rápido para el cap que para la hemorragia.

En nuestro estudio se observó un mayor porcentaje de úlcera (63,6%) y cap remodelado (40,9%) en las placas de pacientes sintomáticos no agudos respecto a los agudos (9,1% y 36,4% respectivamente) sin que estas diferencias fueran significativas, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra, pero que reforzarían la teoría del remodelado del cap roto a lo largo del tiempo.

Aunque la presencia de placa vulnerable era más frecuente en los pacientes sintomáticos ( $p=0,012$ ) en un alto número de pacientes asintomáticos presentó placa vulnerable (77,8%). Estas placas fueron clasificadas como vulnerables debido a una alta presencia de úlcera en los pacientes asintomáticos,

que era más frecuente que en las placas de los pacientes sintomáticos ( $p=0,038$ ). Al realizar la interpretación se consideró como úlcera toda pérdida de sustancia de la placa con respecto a los cortes proximales y distales. El tamaño de las úlceras en las placas de los pacientes asintomáticos era menor que el de las úlceras de los pacientes sintomáticos. En estos últimos a veces las úlceras eran tan profundas que se extendían por varios cortes. En las úlceras de los pacientes sintomáticos era frecuente encontrar también rotura del cap y hemorragia intraplaca (fig 22). En la mayoría de las úlceras de los pacientes asintomáticos no se asoció una hiperintensidad adyacente, lo que hubiera significado una rotura del cap, por lo que se asumió que la úlcera estaba revestida por un cap fino resultante de un proceso de reparación de una ruptura asintomática, que se denominó cap remodelado que también resultó ser más frecuente en los pacientes asintomáticos que en los sintomáticos ( $p= 0,013$ ). con asimilación de la hemorragia yuxtaluminal al core lipídico necrótico. Esto explicaría presencia de úlcera la ausencia de síntomas y estaría a favor de la existencia de roturas del cap y fenómenos trombóticos asintomáticos que cambian la morfología de placa y cuya fisiopatología se desconoce<sup>21</sup>.

En un reciente estudio en el que se estudiaron histológicamente<sup>82</sup> 157 placas trombóticas pertenecientes a 60 pacientes asintomáticos y 97 pacientes sintomáticos con estenosis carotídea de alto grado se observó que cuando la placa trombosada está asociada a síntomas, se encuentra una rotura del cap mayor y que es más frecuente encontrar las características “clásicas” de una placa vulnerable (inflamación activa y un cap fino). Las placas trombosadas de los pacientes asintomáticos presentaban menos inflamación, un cap más grueso, menor core lipídico-necrótico y calcificaciones más gruesas. Estas placas con pequeñas rupturas asintomáticas evolucionan a la reparación.

### **3.- Conocer si existe diferencia en la incidencia de lesiones isquémicas sintomáticas o asintomáticas identificadas mediante estudio de RM de difusión según el tipo de placa tras el procedimiento (angioplastia + stent).**

No se encontró una relación significativa entre la incidencia de nuevas lesiones isquémicas tras la ASC y el tipo de placa, probablemente debido al bajo número de lesiones en difusión detectadas y al bajo número de pacientes del estudio.

En un estudio en el que se incluyeron 200 pacientes con estenosis carotídea de un 70% o más detectada por doppler a los que se realizó una endarterectomía, se encontró una correlación entre el tipo de placa denominado "ateromatoso" (más del 40% de lípidos en su composición) analizado por histología y la ocurrencia de AIT cuando existían microembolismos detectados por doppler transcraneal durante la intervención<sup>83</sup>.

Durante la revisión bibliográfica no se encontró ningún estudio que correlacione el tipo de placa estudiada por RM y la incidencia de nuevas lesiones isquémicas, sintomáticas o no, detectadas por RM en una secuencia de difusión tras ASC. Un estudio de estas características ayudaría a establecer el riesgo de una eventual complicación isquémica tras ASC según las características de la placa, aportando más datos a la hora de decidir sobre el tratamiento de pacientes asintomáticos con estenosis moderada o menor o sintomáticos con estenosis inferior al 60-70% en los que el tratamiento de las estenosis carotídea sigue siendo controversial. También ayudaría a tomar decisiones respecto al procedimiento de la ACS. Por ejemplo, a elegir el diámetro y la longitud del stent para asegurar una óptima cobertura de la placa ateromatosa, particularmente de la zona vulnerable; elegir el tipo de stent que se debería colocar según la composición de la placa, privilegiando el stent de celda, cerrada que garantiza una mayor cobertura<sup>76</sup>, en caso de la placa vulnerable o placas con disrupción del cap; determinar en qué casos la realización de una angioplastia pre o post colocación de stent sería más arriesgada, puesto que la ocurrencia de embolismos está relacionada con una mayor manipulación durante el procedimiento y con la composición de la placa<sup>83</sup> y, por último, aportaría datos sobre la recientemente cuestionada utilidad del uso de filtros durante la ACS<sup>84</sup>.

#### **4.- Determinar si existe coincidencia entre el punto de máxima estenosis y el lugar de placa complicada.**

Aunque con poco margen de diferencia, se encontró que en la mayoría de las placas vulnerables intervenidas (57,4%) el punto de máxima estenosis coincidía con una de las áreas vulnerables de la placa, siendo más frecuente, aunque no estadísticamente significativa, la asociación de zona vulnerable y punto de máxima estenosis en los pacientes asintomáticos (64,2%) y sintomáticos agudos (63,6%) que en los sintomáticos no agudos (50%).

El flujo en el interior de los segmentos proximal y distal a una estenosis grave es turbulento, propiciando la inflamación endotelial y el inicio de la cadena de fenómenos que dan lugar a la arteriosclerosis y a la aparición de placa vulnerable<sup>85</sup>.

En un estudio histológico realizado por Mauriello et al<sup>86</sup> en el que se incluyeron pacientes que habían sufrido un AVC isquémico (ictus o AIT) en los 3 meses precedentes al estudio y pacientes asintomáticos con una estenosis grave, se constató que la presencia de placas trombosadas y vulnerables (thin cap fibroateroma) eran más frecuentes en los pacientes sintomáticos (ictus o AIT) y que estas placas tendían a encontrarse fuera del punto de máxima estenosis, presentando éste en la mayoría de los casos un aspecto de placa estable con signos de antiguas rupturas reparadas. Según la ley de Laplace, la presión ejercida por el flujo en un segmento estenótico es menor que la ejercida sobre un segmento menos estenótico, por lo que es lógico que las placas trombosadas se encontraran fuera del área de máxima estenosis. Tanto las placas trombosadas como las vulnerables se encontraban situadas en su mayoría proximalmente al punto de máxima estenosis.

Las placas estudiadas en el presente análisis eran muy irregulares y heterogéneas encontrándose varias localizaciones de placa vulnerable dentro de la misma placa, tanto dentro como fuera de la zona de máxima estenosis. Esto explica la presencia de placa vulnerable en la zona de máxima estenosis en algo más de la mitad de casos, con poco margen respecto a la presencia de placa vulnerable fuera de la zona de máxima estenosis.

Se observó que en numerosos casos la hemorragia yuxtaluminal asociada a rotura del cap se extendía a otros cortes, generalmente distales, al corte que presenta la rotura del cap, estando ésta localizada en la zona de máxima estenosis. Algo parecido ocurría con las úlceras penetrantes que se extendían a varios cortes, también preferentemente en el sentido ascendente del flujo sanguíneo (Fig. 22). En ninguno de los estudios revisados se hace mención a estas observaciones ni a su interpretación. Probablemente, dada la asociación de la hemorragia con la progresión de la placa, se debería considerar estos cortes con hemorragia o úlcera como localizaciones de placa vulnerable aunque sean la consecuencia de una rotura del cap localizada proximalmente.

Nuestro estudio puede estar limitado por la determinación del punto de máxima estenosis en los cortes de resonancia de modo cualitativo y no de forma exacta con un software de análisis semi-automatizado y segmentación de placa. La estimación del calibre de la luz arterial y de la pared

externa de la arteria con estos programas no es perfecta ya que se realiza, por lo general, sobre los cortes axiales de las secuencias en sangre negra, sin tener en cuenta las diferentes inclinaciones o incluso bucles que se pueden encontrar en el trayecto de la arteria, lo que es especialmente interesante en poblaciones como la nuestra, compuesta por individuos de edad media-avanzada en su mayoría hipertensos con carótidas tortuosas. Bajo este punto de vista, puede ser más correcto realizar una estimación cualitativa sobre todo en casos de tortuosidad extrema. El método cuantitativo se debería aplicar sobre secuencias 3D en sangre negra que permiten una consideración más real de la anatomía arterial.

**5.- Determinar si existe asociación entre el tipo de placa que presentan los pacientes con estenosis carotídea grave tratados mediante angioplastia e implantación de stent y la presencia de factores de riesgo.**

Al analizar las variables clínicas se encontró que la ausencia de enfermedad coronaria (EC) era significativamente más frecuente en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos ( $p=0,016$ ) y que los pacientes con placa vulnerable presentaban menos frecuentemente enfermedad coronaria que los pacientes con placa no vulnerable ( $p=0,021$ ). Por lo tanto puede parecer que la ausencia de enfermedad coronaria actúa propicia la presencia de placa carotídea vulnerable y síntomas secundarios a la misma.

La arteriosclerosis es una enfermedad sistémica y afecta a diferentes territorios vasculares al mismo tiempo. Cabe esperar, por tanto, que los pacientes con enfermedad coronaria arteriosclerótica sintomática presenten placas en otros territorios vasculares como puede ser la bifurcación carotídea y que estas placas sean también propensas a dar síntomas. Sin embargo, si los pacientes con enfermedad coronaria sintomática fueron tratados médicamente de forma agresiva con antiagregantes y estatinas, esta terapia médica podría haber estabilizado la placa coronaria y, además, las placas del resto de territorios vasculares, lo que podría justificar que en nuestro estudio la ausencia de enfermedad coronaria se haya asociado a la presencia de síntomas y de placa vulnerable.

### **Limitaciones.**

Las principales limitaciones de este estudio son el pequeño tamaño de la muestra, y más concretamente de pacientes sintomáticos agudos, que pudo impedir la detección de una diferencia en la presencia de otros componentes de la placa además del cap roto entre los pacientes sintomáticos agudos y no agudos.

Otra importante limitación fue la revisión por parte de un solo observador de todos los estudios realizados sin correlación interobservador y la imposibilidad de clasificar por consenso los casos problemáticos. Además, la caracterización de la placa carotídea por RM puede resultar difícil al tratarse de un tipo de estudio multicontraste que no forma parte de la práctica habitual.

Las imágenes que se obtuvieron no tenían una calidad suficiente para definir con exactitud los componentes presentes en la placa de ateroma. Por ello, aunque estaba proyectado y se intentó realizar una segmentación con un software específico, no se realizó un análisis cuantitativo de los componentes de la placa ni se pudo determinar si existe un punto de corte de uno o varios de estos componentes en relación con la clínica.

Una importante dificultad en la interpretación de las imágenes fueron los artefactos de flujo. La eficacia de la técnica de doble inversión recuperación empleada para lograr la supresión de la señal de la sangre depende de la velocidad del flujo sanguíneo en la dirección de los planos de corte. La supresión de la señal del flujo será subóptima en los puntos donde exista un flujo más lento o irregular, lo que suele suceder en el bulbo carotídeo y la carótida interna, que son por otra parte los lugares donde asienta la placa carotídea, debido precisamente a la ausencia de flujo laminar, y donde existe por lo tanto un mayor interés en tener una supresión del flujo de calidad. Los contornos de la luz interna de la carótida aparecen borrosos como consecuencia de una supresión del flujo subóptima, lo que conduce a infravalorar el área luminal y sobrevalorar el área de la pared del vaso. Una menor definición del contorno de la pared arterial interna, apareciendo ésta borrosa, puede conducir a errores como el interpretar que existe un trombo adherido a la placa o incluso simular una

ruptura del cap. Una técnica que permita una mejor supresión del flujo, como la propuesta por Dong et al<sup>87</sup>, mejora la reproducibilidad de las interpretaciones y las medidas de las áreas del lumen y la pared de la arteria, lo que es especialmente interesante en el bulbo carotídeo y la carótida interna. Otras soluciones propuestas por estos autores para mejorar la calidad de las imágenes y su interpretación son el empleo de adquisiciones 3D con vóxeles isotrópicos, que permiten un mejor corrección de las imágenes que las secuencias 2D, cortes más finos con mejor resolución en el eje longitudinal y corregir la oblicuidad lo que evitaría las estimaciones erróneas por volumen parcial.

Los componentes más difíciles de diferenciar fueron la hemorragia intraplaca y el core lipídico-necrótico que son, a su vez, los componentes que más se correlacionan con la aparición de síntomas. Tanto la hemorragia como el core lipídico-necrótico presentan un aspecto variable de su apariencia en las diferentes secuencias, por lo que su diferenciación por separado ya es algo complicada, especialmente cuando existen en poca cuantía. Esta dificultad crece cuando se encuentran mezclados, lo que es bastante frecuente. Se recomienda realizar un protocolo de RM carotídea incluyendo todas las ponderaciones para minimizar en lo posible estas dificultades<sup>88</sup>.

A todos los pacientes incluidos en nuestro estudio se les realizó una ASC al día siguiente. Nuestros hallazgos carecen por lo tanto de comparación histológica. A pesar de que el grado de correlación entre histología y la imagen en RM es moderada o buena en los estudios de RM carotídea que incluyen el análisis histológico como "gold standard" se debe tener en cuenta que en la mayoría de estos estudios los métodos de procesamiento y análisis histológico no están descritos de forma detallada, por lo que no son reproducibles. En muchos de ellos no se especifica si se trata de una imagen de RM "in vivo" o "ex vivo", en otros no se indica el tiempo transcurrido desde los síntomas clínicos a la cirugía y en buena parte de ellos no se calcula la correlación intra ni interobservador en histología<sup>89</sup>. Algo parecido sucede con los protocolos de RM utilizados para estudiar la placa carotídea ya que no son uniformes e incluso los parámetros utilizados para una misma secuencia, por ejemplo potenciada en T1, pueden variar así como el campo de la máquina utilizado (1,5-3T), aunque se ha demostrado que las imágenes obtenidas en un campo de 1,5T son equiparables a las obtenidas en un campo de 3T<sup>90</sup>. Los estudios realizados hasta ahora sobre RM de placa carotídea con

resultados positivos en la correlación con histología son útiles, pero antes de implementar esta técnica a la práctica clínica habitual parece necesario realizar estudios en los que tanto los protocolos histológicos como de RM estén estandarizados para asegurar la reproducibilidad y permitir la realización de comparaciones entre diferentes estudios. Se debe tener en cuenta también la correlación interobservador dentro de uno y otro método puesto que el grado de correlación entre la histología y la imagen por RM de la placa carotídea nunca podrá ser superior a éste<sup>89</sup>.

Existe controversia sobre la clasificación de la placa que se debe utilizar. En la mayoría de estudios sobre RM carotídea en los que se utiliza una clasificación para los hallazgos ésta suele ser la clasificación de la AHA<sup>22, 26, 35</sup> para las placas arterioscleróticas modificada por Cai et al para RM<sup>72</sup>. En ella se propone una evolución secuencial de una categoría de placa al siguiente, de este modo el tipo VI sería una placa de tipo IV ó V con una complicación sobreañadida (ruptura del cap, hemorragia o trombo).

El grupo de Virmani et al<sup>27</sup>, uno de los más importantes en el estudio histológico de la arteriosclerosis, propone una modificación de esta clasificación “tradicional” por dos razones. La primera es que consideran que no se puede aceptar el modelo evolutivo lineal propuesto por la clasificación de la AHA ya que, aunque cada vez existen más avances en este campo, actualmente se desconoce con exactitud la fisiopatología de la placa arteriosclerótica. La información de la que disponemos en humanos procede de estudios histológicos que son estimaciones puntuales realizadas sobre especímenes de endarterectomía que producen una estenosis carotídea mayor o igual al 60% o de placas extraídas de cadáveres. Tampoco se ha conseguido evolucionar más allá de una placa de tipo III en los modelos animales de arteriosclerosis. De modo que no se conoce con exactitud la cadena de eventos que conducen a una placa vulnerable a complicarse ni se sabe por qué hay placas complicadas que cicatrizan sin dar clínica pero estenosando la arteria mientras que otras son responsables de eventos isquémicos. La otra razón que aduce el grupo de Virmani contra el modelo evolutivo del ateroma propuesto en la clasificación de la AHA es que el espectro de lesiones vulnerables, es decir, lesiones que pueden dar lugar a una placa trombosada y en consecuencia dar síntomas, no se reduce al las placas de tipo IV/V también denominadas fibroateroma en esta clasificación. Aunque menos frecuentes que las complicaciones sobre una placa de tipo IV/V, existen

placas que se trombosan sobre una erosión del cap sin rotura de éste. Estas erosiones pueden asentar sobre una lesión tipo II de la AHA. La aparición de trombosis también puede ocurrir sobre la superficie de una placa alterada por la protrusión de un nódulo cálcico sin ruptura del cap. Por último, las placas fibrocálcicas estenosantes resultado de múltiples roturas ("multilayered atheroma") también pueden ser responsables de un AVC isquémico. La existencia de esta variedad de lesiones contradice la secuencia propuesta por la clasificación de la AHA.

Por este motivo, se propone un sistema de clasificación descriptivo sin consideraciones fisiopatológicas y que incluye todas las posibles etiologías de la placa trombosada o "culprit lesion" usando una nomenclatura más simple que la de la clasificación de la AHA. La descripción de la placa de ateroma pivota fundamentalmente sobre tres aspectos críticos: desarrollo del core lipídico-necrótico, espesor del cap fibroso y la presencia de trombo<sup>21</sup> (Tabla III). Aunque las placas de tipo VI de la clasificación de la AHA se asimilan al "thin cap fibroateroma" de esta modificación, estos dos conceptos no son completamente equiparables puesto que el tipo VI según la definición de la AHA es una placa ya complicada o rota mientras que el "thin cap fibroateroma" es una lesión vulnerable o con riesgo de complicarse.

<b>TABLA 16. MODIFICACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA AHA DE LAS PLACAS ARTERIOSCLERÓTICAS (según Virmani et al<sup>21</sup>)</b>		
<b>Lesiones intimaes no arterioscleróticas</b>		
<b>Engrosamiento intimal</b>	Equivalente Tipo I AHA	Acumulación normal de células musculares lisas en la íntima sin lípidos ni células espumosas. Ausencia de trombosis.
<b>Estría grasa o xantoma intimal</b>	Equivalente Tipo II AHA	Acumulación de células espumosas sin core necrótico ni capa fibrosa. Suelen regresar. Ausencia de trombosis.
<b>Lesiones arterioscleróticas progresivas</b>		
<b>Engrosamiento intimal patológico</b>	Equivalente Tipo III AHA	Engrosamiento intimal patológico de células musculares lisas incluidas en una matriz rica en proteoglicanos con áreas de lípidos extracelulares sin necrosis. Ausencia de trombosis.
<b>Engrosamiento intimal patológico erosionado</b>		Placa equivalente a la anterior pero con trombo en su superficie. Trombo mural raramente oclusivo.
<b>Fibrous cap atheroma</b>	Equivalente Tipos IV y V AHA	Core necrótico bien formado cubierto por un cap fibroso.
<b>Fibrous cap atheroma erosionado</b>		Placa equivalente a la anterior pero trombosada.
<b>Thin fibrous cap atheroma</b>	Equivalente Tipo VI AHA	Placa con cap fino infiltrado por macrófagos y linfocitos. Células musculares lisas escasas. Core lipídico-necrótico bien desarrollado. Puede contener hemorragia intraplaca o fibrina.
<b>Thin fibrous cap atheroma con cap roto</b>		Placa equivalente a la anterior pero con cap roto y trombo que se comunica con el core lipídico-necrótico.
<b>Placa fibrocálcica</b>	Equivalente Tipos VII y VIII AHA	Placa rica en colágeno con estenosis significativa que contiene grandes áreas de calcificación con algunas células inflamatorias. Puede existir un core lipídico- necrótico. Sin trombosis.
<b>Nódulo cálcico</b>		Calcificación eruptiva nodular sobre placa generalmente fibrocálcica sobre trombo generalmente no oclusivo.

## **CONCLUSION**

El criterio de estenosis carotídea, cuya utilidad fue demostrada en grandes estudios prospectivos, es insuficiente para predecir el riesgo de ictus en pacientes que presentan placa carotídea. La evidencia existente ha puesto de manifiesto la necesidad de evaluar no sólo el grado de estenosis sino también las características de las placas de ateroma. El método de imagen no invasivo más eficaz para distinguir los diferentes componentes de la placa carotídea es la RM.

En nuestro estudio se ha demostrado que es posible caracterizar la placa carotídea responsable de un alto grado de estenosis mediante RM y que existe una asociación entre la presencia de síntomas y la placa carotídea vulnerable o complicada con estenosis superior al 70%. También se constató la evolución en el tiempo de la placa complicada con cap roto y su relación con los síntomas, contribuyendo al estudio de la fisiopatología de la placa.

La realización nuevos estudios prospectivos utilizando la RM con protocolos estandarizados para caracterizar la placa carotídea independientemente de la sintomatología y grado de estenosis ayudaría comprender su fisiopatología y a optimizar las decisiones respecto al tratamiento de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Asplund K, Tuomilehto J, Stegmayr B, Wester PO, Tunstall-Pedoe H. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA project. *Acta Med Scand* 1988; 728: 26-39.
2. Díaz-Guzmán J, Egido J-A, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012 Jan;34(4):272–81.
3. Arboix A, Pérez Sempere A, Alvarez Sabín J. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E, editor. *Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus*. Barcelona: Prous Science; 2006: 1-23.
4. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*. 2001 Dec;32(12):2735–40.
5. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988 Sep;19(9):1083–92.
6. Grau AJ, Weimar C, Buggle F et al. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke The German Stroke Data Bank. *Stroke*. 2001;32:2559-2566.
7. Global status report on noncommunicable diseases 2011. Geneva, World Health Organization, 2011.
8. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, World Health Organization, 2011.
9. Estadísticas sanitarias mundiales OMS 2014 Geneva, World Health Organization, 2014.
10. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e442.
11. <http://www.ine.es/prensa/prensa.htm> 1-11-2014
12. Estrategia Ictus SNS 2009.
13. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and Short-Term Prognosis of transient ischemic Attack in a Population-Based Study. *Stroke*. 2005;36:720-724.
14. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000;284:2901-6.
15. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005;366:29-36.
16. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369: 283-92.

17. Purroy F, Begue R, Quílez A et al. The California, ABCD, and Unified ABCD2 Risk Scores and the Presence of Acute Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging in TIA Patients. *Stroke*. 2009;40:2229-2232.
18. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014 Jun 6, 114(12): 1852-66.
19. Cotran R.S, Kumar V, Collins T. Robbins Patología estructural y funcional. 6ªed. Madrid: McGraw – Hill/ Interamericana 1999.
20. Dhawan SS, Avati Nanjundappa RP, Branch JR, Taylor WR, Quyyumi A a, Jo H, et al. Shear stress and plaque development. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Apr;8(4):545–56.
21. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons From Sudden Coronary Death : A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 May 1;20(5):1262–75.
22. Sary H, Blankenhorn D, Chandler B et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Assotiation. *Circularion* Jan 1992; 85(1): 391-405.
23. Libby P, M A, MK J. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Handbook of experimental pharmacology*. 2006; 176/II: 285–306.
24. Roquer J, Segura T, Serena J, Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: Ther ARTICO study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(S1):25-37.
25. Verma S, Anderson J. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation* 2002, 105:546-49.
26. Sary H, Chandler B, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Assotiation. *Arterioscler, Throm Vasc Biol*. 1994; 14: 840-56.
27. Virmani R, Ladichs E, Burke A, Kolodgie F. Histopathology of carotid atherosclerotic disease. *Neurosurgery*. 2006 Nov; 59(5Supl3): S 219-27.
28. Glagov S, Wisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1371-1375.
29. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(3):297–303.
30. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. 2002;105(8):939–43.
31. Steinke W, Els T, Hennerici M. Compensatory carotid artery dilatation in early atherosclerosis. *Circulation*. 1994;89(6):2578–81.
32. Miura T, Matsukawa N, Sakurai K, Katano H, Ueki Y, Okita K, et al. Plaque Vulnerability in Internal Carotid Arteries with Positive Remodeling. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2011;1(1):54–65.
33. Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque Pathogenesis and therapeutic approach. *Cardiovascular Pathology* 13 (2004) 125–138

34. Hennerici MG. The Unstable Plaque Hennerici, *Cerebrovascular Diseases*; 2004; 17 (suppl. 3): 17-22.
35. Stary H, Chandler B, Dinsmore R. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.
36. Kolodgie, Burke, Farb et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque The major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Current Opinion in Cardiology* 2001, 16:285–292.
37. Naghavi M, Libby P, Falk E. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664-1672.
38. Finn A, Nakano M, Narula J. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* . 2010;30:1281-1292.
39. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G. Extracranial Thrombotically Active Carotid Plaque as a Risk Factor for Ischemic Stroke. *JAMA*. 2004 Oct 20;292(15):1845-52.
40. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR et al. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J Vasc Surg* 2006; 44: 480-487.
41. Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but what price to the patient? *Eur J Endovas Surg* 2008;35:383-391.
42. Brott TG, Halperin JL, Abbara S Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57(8), 1002–1044 (2011).
43. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1998;29:554–562.
44. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2011;42:227-276.
45. Halliday AW, Lees T, Kamugasha D, et al. Waiting times for carotid endarterectomy in UK: observational study. *The BMJ*. 2009;338:b1847.
46. Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke*. 2000;31:615– 621.
47. Diethrich EB, Margolis MP, Reid DB, Burke A, Ramaiah V, Rodriguez-Lopez JA et al. Virtual Histology intravascular ultrasound assessment of carotid artery disease: the carotid artery plaque virtual histology evaluation (CAPITAL) study. *J Endovasc Ther*. 2007; 14:676-686.
48. Michael R. Jones MR, Attizzani GF, Given CA 2nd. Intravascular Frequency-Domain Optical Coherence Tomography Assessment of Carotid Artery Disease in Symptomatic and Asymptomatic Patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7(6): 674-84.
49. Hurst R, Ng D, Kendall C, et al. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:907–14.

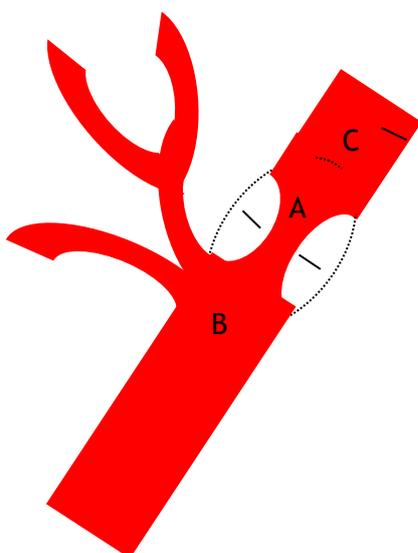
50. Song ZZ, Yan-Ming Zhang YZ. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the vasa vasorum of carotid artery plaque. *World J Radiol.* 2015 Jun 28;7(6):131-3.
51. Cao J, Thach C, Manolio T, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003;108:166 –70.
52. Standish BA, Spears J, Marotta TR et al. Vascular wall imaging of vulnerable atherosclerotic carotid plaques. Current state of the art and potential future of endovascular optical coherence tomography. *AJNR* 2012; 33:1642-50
53. Bartlett ES, Walters TD, Symons S, et al. Quantification of carotid stenosis on CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:13–19.
54. Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM, et al. Identification, prognosis, and management of patients with carotid artery near occlusion. *AJNR.* 2005;26:2086–94 32–37.
55. Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH. High-Resolution CT Imaging of Carotid Artery Atherosclerotic Plaques. *AJNR* 2008; 29:875– 82.
56. Saba L, Raz E, Anzidei M. Differences in plaque morphology and correlation of stenosis at the carotid artery bifurcation and the carotid siphon. *AJR.* 2013; 201: 1108-1114.
57. Naylor AR, Sillesen H, Schroeder TV. Clinical and Imaging Features Associated with an Increased Risk of Early and Late Stroke in Patients with Symptomatic Carotid Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 2015; 49: 513-523.
58. Nederkoorn PJ, van der Graff Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003; 34:1324–1332
59. Der Hartog A, Bovens S, Koning W. Current status of clinical magnetic resonance imaging for plaque characterisation in patients with carotid artery stenosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2013; 45(1): 7-21.
60. Underhill HR, Yarnykh VL, Hatsunami TS, Wang J, Balu N, Hayes CE et al. Carotid plaque morphology and composition: initial comparison between 1.5 and 3 T magnetic field strengths. *Radiology.*2008;248(2): 550-60.
61. Oppenheim C, Naggara O, Touzé E, Lacour JC, Schmitt E, Bonneville F. High-Resolution MR Imaging of the Cervical Arterial Wall : What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics.* 2009; 29:1413-1431.
62. Oppenheim C, Naggara O, Touzé E, Lacour JC, Schmitt E, Bonneville F. High-Resolution MR Imaging of the Cervical Arterial Wall : What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics.* 2009; 29:1413-1431.
63. Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Yarnykh VL, O'Brien KD. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke.* 2004, 35: 1079-1084.
64. Yuang C, Mitsumori LM, Ferguson MS et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advance human carotid plaques. *Circulation* 2001, 104:2051-2056.

65. Yuan C, Kerwin W, Ferguson M et al. Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2002; 15(1):62-67.
66. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high resolution magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000; 102: 959-964.
67. Sefaty JM, Chaabane, Tabib A, Chevallier JM, Briguët A, Douek PC. Atherosclerotic plaques: classification and characterization with T2-weighted high-spatial resolution MR imaging-an in vitro study. *Radiology* 2001; 219:403-410.
68. Toussaint JF, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. T2 weighted contrast for NMR characterization of human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1533-1542.
69. Wasserman BA, Smith WI, Trout HH, Cannon RO, Balaban RS, Arai AE. Carotid artery atherosclerosis: in vivo morphologic characterization with gadolinium-enhanced double-oblique MR imaging- Initial results. *Radiology* 2002; 223 (2): 566-573.
70. Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, Polissar N, Hatsukami TS, Yuan C. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *Radiology* 2006;241(2):459-468.
71. Schmitz SA, Taupitz M, Wagner S, Wolf KJ, Beyersdorff D, Hamm B. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaques using superparamagnetic iron oxide particles. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:355-361.
72. Cai JM, Hatsukami T, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002; 106:1368-1373.
73. Piñero P, González A, Martínez E. Volume and composition of emboli in neuroprotected stenting of the carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(3):473-8.
74. Tavares A, Caldas JG. Cerebral Protection in Carotid Angioplasty – Is There a Need? Advantages and Disadvantages of Each Type of Protection Device. <http://dx.doi.org/10.5772/57154>.
75. Lindsay A, Biasioli L, Lee J. Plaque features associated with increased cerebral infarction after minor stroke and TIA: a prospective, case-control, 3-T carotid artery MR imaging study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):388-96.
76. Underhill HR, Yuan C, Yarnykh VL. Predictors of surface disruption with MR imaging in asymptomatic carotid artery stenosis. *Am J Neuroradiol* 2010; 31: 487 - 93.
77. Yuan C, Zhang S, Polissar N. Identification of Fibrous Cap rupture With Magnetic Resonance Imaging Is Highly Associated With Recent Transient ischemic Attack or Stroke. *Circulation*. 2002;105:181-185.
78. Takaya N, Yuan C, Chu B. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events. *Stroke*. 2006; 37: 818 – 23.
79. Gupta A, Baradan H, Kamel H. Intraplaque high-intensity signal on 3D Time of flight MR angiography is strongly associated with symptomatic carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35:557-61.

80. Yamada K, Song Y, Hippel D S. Quantitative evaluation of high intensity signal on MIP images of carotid atherosclerotic plaques from routine TOF-MRA reveals elevated volumes of intraplaque hemorrhage and lipid rich necrotic core. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:81.
81. Redgrave JNE, Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation* 2006;113(19):2320–8.
82. Mauriello A, Servadei F, Sangiorgi G. Asymptomatic carotid plaque rupture with unexpected thrombosis over a non-canonical vulnerable lesion. *Atherosclerosis* 2011; 218(2):356-62.
83. Verhoeven B, de Vries J, Pasterkamp G. Carotid atherosclerotic plaque characteristics are associated with microembolization during carotid endarterectomy and procedural outcome. *Stroke*. 2005; 36: 1735-1740.
84. Oteros R, Jimenez-Gomez E, Bravo-Rodriguez F, Ochoa JJ. Unprotected carotid artery stenting in symptomatic patients with high-grade stenosis: results and long-term follow-up in a single-center experience. *Am J Neuroradiol*. 2012; 33(7):1285-91.
85. Koskinas KC, Chatzizisis YS, Baker AB, Edelman ER, Stone PH, Feldman CL. The role of low endothelial shear stress in the conversion of atherosclerotic lesions from stable to unstable plaque. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:580–90.
86. Mauriello A, Sangiorgi G, Virmani R. Evidence of a topographical link between unstable carotid plaques and luminal stenosis: Can we better stratify asymptomatic patients with significant plaque burden? *Inr J Cardiol* 2012;155 (2): 309-11.
87. Dong L, Wang J, Yarnykh VL. Efficient flow suppressed MRI improves interscan reproducibility of carotid atherosclerosis plaque burden measurements. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010; 32:452–458.
88. Chen H, Zhang Q, Kerwin W. Analysis of Multicontrast Carotid Plaque MR Imaging. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2016; 26: 13–28.
89. Lovett J, Redgrave J, Rothwell P. A critical appraisal of the performance, reporting, and interpretation of studies comparing carotid plaque imaging with histology. *Stroke*. 2005; 36(5):1085-91.
- 90 Underhill HR, Yarnykh VL, Hatsunami TS, Wang J, Balu N, Hayes CE et al. Carotid plaque morphology and composition: initial comparison between 1.5 and 3 T magnetic field strengths. *Radiology*. 2008;248(2):550-60.

ANEXO 1

TABLA 17. ESCALA ABCD2		
<b>Edad</b>	≥ 60 años	1 punto
<b>Presión arterial</b>	Sistólica ≥ 140 mm Hg y/o diastólica > 90 mm Hg	1 punto
<b>Clínica</b>	Hemiparesia	2 puntos
	Afectación del lenguaje sin hemiparesia	1 punto
	Otros	0 puntos
<b>Duración</b>	> 60 minutos	2 puntos
	10-59 minutos	1 punto
	< 10 minutos	0 puntos
<b>Diabetes</b>	Diagnóstico previo conocido o actual muy sugestivo	1 punto
<b>Puntuación</b>	1-3 Bajo riesgo: Riesgo de ictus isquémico a los 2 días = 1,0%. Riesgo a los 7 días = 1,2%. 4-5 Riesgo moderado: Riesgo de ictus isquémico a los 2 días = 4,1%. Riesgo a los 7 días = 5,9%. 4-5 Riesgo alto: Riesgo de ictus isquémico a los 2 días = 8,1%. Riesgo a los 7 días = 11,7%.	



**Fig 23. Métodos de medida de la estenosis carotídea.**

**Método NASCET**

Porcentaje de estenosis =  $(1 - A/C) \times 100$

**Método ECST**

Porcentaje de estenosis =  $(1 - A/B) \times 100$

**TABLA 18. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LAS IMÁGENES DE RM**

Puntuación	Nivel de calidad
0	Calidad nula, imágenes no valorarles.
1	Calidad mala, imágenes escasamente visibles no valorarles.
2	Calidad regular, imágenes visibles con artefactos pero valorarles.
3	Buena calidad, imágenes valorarles.

**TABLA 19. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (mRS)**

Nivel	Grado de incapacidad	
0	No síntomas ni limitaciones	Asintomático
1	No discapacidad significativa	El paciente presenta algunos síntomas pero sin limitaciones para realizar sus actividades habituales ni su trabajo.
2	Discapacidad leve	Limitaciones en algunas de sus actividades habituales y laborales previas. Independiente para las ABVD.
3	Discapacidad moderada	Requieren algo de ayuda (actividades instrumentales: manejo del dinero, uso del transporte público), pero pueden caminar solos.
4	Discapacidad moderada-grave	Dependientes para las ABVD pero sin necesidad de supervisión continuada (necesidades personales sin ayuda).
5	Discapacidad grave	Totalmente dependientes. Requieren asistencia continuada.
6	Muerte	0 puntos
ABVD. Actividades Básicas de la Vida Diaria.		

**TABLA 20. VALORACIÓN DEL ÍNDICE KAPPA**

Valor de K	Fuerza de concordancia
< 0,20	Pobre
0,21 - 0,40	Débil
0,41 - 0,60	Moderada
0,61 - 0,80	Buena
0,81 - 1,00	Muy buena

