

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA.  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA.**

**MORFOLOGÍA E INMUNOCITOLOGÍA  
DE LA PLACA ATEROSCLERÓTICA  
DE LA ARTERIA CARÓTIDA INTERNA  
EN LA PATOGENIA DEL ICTUS  
ISQUÉMICO.**

**BEATRIZ ALVAREZ.**

**BARCELONA. FEBRERO 2001.**

***INDICE.***

---

---

	Página.
<b>1.INTRODUCCIÓN.</b>	<b>1</b>
<b>1.1. ICTUS ISQUÉMICO : CONCEPTOS BÁSICOS.</b>	<b>4</b>
<b>1.1.1 <u>Anatomía arterial de la circulación cerebral.</u></b>	<b>5</b>
1.1.1.1 Disposición anatómica.	5
1.1.1.2 Territorios de distribución.	10
<b>1.1.2. <u>Fisiología cerebral.</u></b>	<b>15</b>
1.1.2.1 Metabolismo cerebral.	15
1.1.2.2. Flujo sanguíneo cerebral.	16
<b>1.1.3. <u>Epidemiología e historia natural.</u></b>	<b>20</b>
1.1.3.1 Incidencia , prevalencia y mortalidad.	20
1.1.3.2. Factores de riesgo.	22
A) Factores de riesgo no modificables.	22
1) Edad, sexo, raza y herencia.	22
B) Factores de riesgo modificables.	23
1)Hipertensión arterial.	23
2)Tabaquismo.	23
3) Diabetes Mellitus.	24
4) Dislipemia.	25
5) Otros factores.	25
1.1.3.3. Historia natural.	28
<b>1.1.4 <u>Entidades nosológicas.</u></b>	<b>30</b>
<b>1.1.5. <u>Etiología del ictus isquémico.</u></b>	<b>31</b>

---

**1.2. ICTUS ISQUÉMICO CAROTÍDEO: ETIOLOGÍA ATERTROMBÓTICA**

<b>1.2.1 Patogenia de la aterosclerosis.</b>	<b>39</b>
1.2.1.1 Hipótesis de la infiltración lipídica.	40
1.2.1.2 Hipótesis de la incrustación o trombógena.	40
1.2.1.3 Hipótesis de la lesión/ reparación.	41
<b>1.2.2. Síndromes clínicos.</b>	<b>43</b>
<b>1.2.3. Diagnóstico.</b>	<b>45</b>
<b>1.2.3.1 Estudio de parénquima.</b>	<b>45</b>
1.2.3.1.1 Tomografía computarizada.	45
1.2.3.1.2. Resonancia magnética.	49
1.2.3.1.3. Determinación del flujo sanguíneo cerebral.	51
<b>1.2.3.2. Exploraciones vasculares.</b>	<b>45</b>
1.2.3.2.1 Ultrasonografía.	51
1.2.3.2.2. Angiografía.	
1.2.3.2.2.1 Angiografía convencional.	59
1.2.3.2.2.2 Angiografía por TC.	61
1.2.3.2.2.3 Angiografía por RM.	61
<b>1.2.3.3. Estudio morfológico.</b>	<b>63</b>
1.2.3.3.1 Estudio histopatológico.	63
1.2.3.3.2. Caracterización.	67
<b>1.2.4. Tratamiento y prevención.</b>	<b>70</b>
<b>1.2.4.1 Prevención primaria.</b>	<b>70</b>
<b>1.2.4.2 Prevención secundaria.</b>	<b>71</b>
1.2.4.2.1. Tratamiento médico.	71
1.2.4.2.2. Tratamiento quirúrgico.	74
1.2.4.2.2.1. Técnica quirúrgica.	<b>75</b>
1.2.4.2.3. Elección del mejor tratamiento.	79
1.2.4.2.3.1. Estudios en pacientes sintomáticos.	79
1.2.4.2.3.2. Estudios en pacientes asintomáticos.	82
1.2.4.2.4. Tratamiento endovascular.	84

<b>2. OBJETIVOS.</b>	<b>87</b>
<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS.</b>	<b>90</b>
<b>3.1. Población.</b>	<b>91</b>
<b>3.1.1. Selección de pacientes</b>	<b>92</b>
3.1.1.1 Indicación de cirugía carotídea.	92
3.1.1.2 Técnica quirúrgica.	92
<b>3.2. Plan de trabajo.</b>	<b>93</b>
<b>3.3. Definición de las variables a estudio.</b>	<b>94</b>
<b>3.3.1. Variables epidemiológicas.</b>	<b>94</b>
3.3.1.1 Edad y sexo.	94
3.3.1.2 Factores de riesgo.	94
3.3.2.2.1 Hipertensión arterial.	94
3.3.2.2.2 Tabaquismo.	95
3.3.2.2.3 Diabetes Mellitus.	95
3.3.2.2.4 Dislipemia	95
3.3.1.3 Arteriopatía periférica crónica.	96
3.3.1.4 Patología cardíaca.	96
<b>3.3.2. Grado de estenosis.</b>	<b>97</b>
3.3.2.1 EcoDoppler de troncos supraórticos.	97
3.3.2.2 Angiografía cerebral.	98
3.3.2.3 Angiografía por TC y RM.	98
<b>3.3.3. Variables clínicas.</b>	<b>99</b>
3.3.3.1 Pacientes asintomáticos.	99
3.3.3.2 Pacientes sintomáticos.	99
3.3.3.3. Estudio de parénquima cerebral.	100
3.3.3.4. Determinación de señales microembólicas.	100
3.3.3.4.1 Definición de microembolias (MES)	100

	<i>Indice</i>
3.3.3.4.2 Exploración por Doppler transcraneal.	101
<b>3.3.4. Variables morfológicas.</b>	<b>103</b>
3.3.4.1 Estudio macroscópico.	103
3.3.4.2 Estudio microscópico.	105
3.3.3.2.1 Técnica histológica.	105
3.3.3.2.2 Variables histológicas.	105
<b>3.3.5. Variables inmunohistoquímicas.</b>	<b>112</b>
3.2.5.1 Técnica inmunohistoquímica.	112
3.2.5.2 Cuantificación celular.	113
<b><u>3.4. Análisis estadístico.</u></b>	<b><u>117</u></b>
<b>4. RESULTADOS.</b>	<b>118</b>
<b>4.1. PREVALENCIA DE VARIABLES.</b>	<b>119</b>
<b><u>4.1.1. Variables epidemiológicas</u></b>	<b><u>120</u></b>
4.1.1.1. Edad y sexo.	120
4.1.1.2. Hipertensión arterial.	121
4.1.1.3. Tabaquismo.	121
4.1.1.4. Diabetes Mellitus.	122
4.1.1.5. Dislipemia.	122
4.1.1.6. Arteriopatía periférica crónica.	123
4.1.1.7. Patología cardíaca.	124
<b><u>4.1.2. Gradación de la estenosis.</u></b>	<b><u>126</u></b>
4.1.2.1. Eco- Doppler de troncos supraórticos.	127
4.1.2.2. Angiografía cerebral.	128
4.1.2.3. Angiografía por TC.	128
4.1.2.4. Angiografía por RM.	128

---

<b>4.1.3. Variables clínicas.</b>	<b>129</b>
4.1.3.1. Clínica neurológica.	129
4.1.3.2. Estudio de parénquima cerebral.	130
4.1.3.3. Determinación de microembolias.	131
<b>4.1.4. Variables morfológicas.</b>	<b>132</b>
4.1.4.1. Estudio macroscópico.	132
4.1.4.2. Estudio microscópico.	133
<b>4.1.5. Variables inmunohistoquímicas.</b>	<b>134</b>
4.1.5.1. Macrófagos.	134
4.1.5.2. Linfocitos T.	135
4.1.5.3. Linfocitos T activados.	136
<b>4.2. INTERRELACIÓN DE VARIABLES.</b>	<b>137</b>
4.2.1. Relación entre grado de estenosis y evento neurológico.	138
4.2.2. Relación entre morfología de la placa y evento neurológico.	139
4.2.3. Relación entre grado de estenosis, morfología de la placa y evento neurológico.	141
4.2.4. Relación entre morfología macro y microscópica de la placa.	143
4.2.5. Relación entre morfología microscópica y tipos celulares.	144
4.2.6. Relación entre microembolias y grado de estenosis, morfología de la placa, tipos celulares y evento neurológico.	148
4.2.7. Fiabilidad de la monitorización de microembolias por Doppler transcraneal para estenosis superiores al 70 %, morfología de la placa y evento neurológico.	150

**Indice**

---

4.2.8. Relación entre los factores de riesgo y las variables clínicas y morfológicas.	151
<b>4.3. ANÁLISIS MULTIVARIABLE.</b>	<b>155</b>
<b>5. DISCUSIÓN.</b>	<b>156</b>
<b>6. CONCLUSIONES.</b>	<b>175</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>178</b>



## **INDICE DE ABREVIATURAS**

---

ACA : Arteria cerebral anterior.

ACC : Arteria carótida común.

ACE : Arteria carótida externa.

ACI: Arteria carótida interna.

ACM: Arteria cerebral media.

ACP : Arteria cerebral posterior.

AIT : Ataque isquémico transitorio.

ATP : Angioplastia transluminal percutánea.

DTC : Doppler transcraneal.

FSC : Flujo sanguíneo cerebral.

HTA : Hipertensión arterial.

IAM : Infarto agudo de miocardio.

IC : Infarto cerebral.

MES: Microembolias cerebrales.

OMS : Organización Mundial de la Salud.

PET: Tomografía de emisión de positrones.

RM : Resonancia magnética.

SPECT: Tomografía computarizada de emisión de fotones.

TEA : Tromboendarterectomía carotídea.

TC : Tomografía computarizada.

TSA : Troncos supraórticos.

## ***1. INTRODUCCIÓN.***

---

La patología más implicada en la enfermedad cerebrovascular isquémica es la aterosclerosis. Desde hace un siglo se conoce su importancia en el desarrollo de distintas enfermedades y su patogenia ya fue expuesta por Virchow <sup>1</sup> en 1856. La asociación entre la aterosclerosis coronaria e infarto de miocardio se describió por primera vez en 1912<sup>2</sup> y en la década de los 50 Fisher<sup>3</sup> relacionó la presencia de esta enfermedad en las arterias carótidas y el sistema vertebrobasilar con la aparición de ictus isquémico (ataque isquémico transitorio e infarto cerebral); el mismo autor<sup>4</sup>, diez años más tarde, describió la patología de arterias perforantes y su asociación con infartos lacunares. Desde la década de los setenta hasta nuestros días han tenido lugar grandes avances en el conocimiento de esta entidad lo que ha permitido un mejor manejo diagnóstico y terapéutico del paciente con ictus aterotrombótico.

La afectación de la arteria carótida interna por la placa de ateroma produce estenosis de la misma con el consiguiente déficit hemodinámico a nivel cerebral; pero además, es una potencial fuente embolígena debido a los fenómenos de disrupción endotelial, hemorragia intraplaca y calcificación de la placa aterosclerótica. Estos dos mecanismos, hemodinámico y embólico, junto con el estado de la circulación intracerebral son los principales determinantes para la aparición de ictus isquémico en el territorio carotídeo.

El mayor conocimiento de los factores de riesgo implicados en la patogenia de la aterosclerosis y el estudio de los acontecimientos hemodinámicos y microembólicos que tienen lugar en la afectación de las arterias cerebrales extra e intracraneales han contribuido a una disminución de la incidencia del ictus isquémico en los últimos tiempos. Respecto al mecanismo hemodinámico producido por la estenosis se han llevado a cabo estudios multicéntricos aleatorizados <sup>5, 6</sup> que demuestran el beneficio del tratamiento

quirúrgico (tromboendarterectomía carotídea) frente al tratamiento médico (control de factores de riesgo y antiagregantes) para estenosis de la arteria carótida interna superiores al 70 %. Así mismo y según las mismas series, las estenosis inferiores al 30 % se beneficiarían más del tratamiento médico. La mejor opción terapéutica en aquellos casos comprendidos en el rango del 50 % al 70 % sigue siendo tema de debate.

El estudio de la placa inestable, es decir, aquella que presenta mayor probabilidad de producir microembolias e ictus ha sido menos prolífico. La determinación de los distintos patrones morfológicos de la placa aterosclerótica y su relación con la presencia o ausencia de ictus, así como el conocimiento de las alteraciones celulares y metabólicas que tienen lugar durante la formación y evolución de la misma, nos permitirá comprender mejor la historia natural de esta patología. Ello facilitará la elección de la opción terapéutica más racional y adecuada en cada caso, es decir, permitirá un manejo individualizado de cada paciente lo que, sin duda, implica una mejora en la calidad asistencial de uno de los mayores problemas de salud en nuestro medio : el ictus isquémico.

## ***1.1 ICTUS ISQUÉMICO : CONCEPTOS BÁSICOS.***

---

### **1.1.1. ANATOMÍA ARTERIAL DE LA CIRCULACIÓN ENCEFÁLICA.**

La irrigación del encéfalo difiere de la de otros órganos por varias características. En primer lugar, no existe un único pedículo vascular, sino que son cuatro grandes arterias las encargadas de su vascularización: las dos arterias carótidas internas y las dos arterias vertebrales que se reúnen en el *circulus arteriosus* de Willis permitiendo la creación de sistemas de suplencia circulatoria. Desde el punto de vista morfológico, las arterias cerebrales tienen una pared fina y una elástica interna muy bien desarrollada, siendo la media delgada y desprovista de fibras elásticas lo que limita la vasoconstricción. Por último, la red capilar del cerebro es muy rica, continua desde un punto de vista morfológico, siendo el número de capilares de una región proporcional al consumo de oxígeno de la misma.

#### **1.1.1.1. DISPOSICIÓN ANATÓMICA<sup>7</sup>.**

Existen dos grandes sistemas arteriales a partir de los cuales se irriga todo el encéfalo: el carotídeo, que irriga los dos tercios anteriores del cerebro y el vertebrobasilar, encargado de la vascularización del tronco cerebral, el cerebelo y los segmentos posterior e inferior del cerebro. Ambos sistemas, anatómicamente distintos en su inicio, se reúnen a nivel intracerebral formando lechos vasculares comunes entre los que destacan el polígono de Willis y los circuitos de suplencia extra-intracraneal.

En aproximadamente el 95 %<sup>8</sup> de los individuos, del cayado aórtico nacen de dentro a fuera y en sentido anteroposterior tres troncos arteriales conocidos como troncos supraórticos (TSA) : el tronco arterial braquiocefálico , la arteria carótida primitiva izquierda y la arteria subclavia izquierda.

Existen diversas variantes anatómicas: una de las más frecuentes, que puede verse en el 10 % de los individuos, es el origen común del tronco arterial braquiocefálico y la arteria carótida primitiva izquierda, es lo que se conoce como “tronco bovino” dada su disposición habitual en los animales; otra, que ocurre en el 5 % de los casos es el nacimiento directamente del cayado aórtico de la arteria vertebral izquierda en lugar de originarse en la arteria subclavia del mismo lado. El tronco arterial braquiocefálico o arteria inominada es la primera y más larga de las ramas que nacen del cayado aórtico. Se origina en el mediastino superior, por detrás del punto medio del manubrio esternal y a una distancia entre 4 y 6 centímetros se bifurca dando lugar a la arterias carótida común y subclavia derechas.

### ***Sistema carotídeo.***

La arteria carótida común (ACC) derecha nace del tronco braquiocefálico y la izquierda lo hace directamente del cayado aórtico, sin embargo, la anatomía de ambas en la región cervical es virtualmente idéntica: las arterias carótidas primitivas ascienden por el cuello colocándose por delante del proceso transverso de las vertebrae cervicales y cerca del borde superior del cartílago tiroides, aproximadamente, a la altura de las vertebrae C2 y C3 se bifurcan en carótida externa (ACE) y carótida interna (ACI). Sólo en un 28 % de los individuos la bifurcación carotídea está al mismo nivel en ambos lados; en el 50 % de los casos la izquierda es algo más alta y lo contrario ocurre en un 22 % de los individuos. En su trayecto cervical las arterias carótidas primitivas están incluidas en la vaina carotídea junto con la vena yugular y el nervio vago.

La arteria carótida externa es normalmente más pequeña que la interna y se origina anterior y medial a ella. Se encarga de irrigar la cara, la oronasofaringe y las meninges.

## ***Ictus isquémico: conceptos básicos***

---

Se divide en cuatro troncos arteriales: 1) ramas anteriores: tiroidea superior, lingual, facial y facial transversa; 2) ramas posteriores: occipital y auricular; 3) ramas ascendentes: parafaríngea; 4) ramas terminales: temporal superficial y maxilar interna.

La arteria carótida interna se divide en 5 segmentos : bulbo carotídeo, cervical, petroso, cavernoso y cerebral. El bulbo carotídeo es una dilatación localizada en su origen que se continúa con el segmento cervical que asciende por delante de los procesos transversos de las vertebrae cervicales y no presenta ninguna rama, penetra en la cavidad craneal por el conducto carotídeo del peñasco del hueso temporal (porción petrosa) y se introduce en el seno cavernoso donde describe un trayecto de S itálica que se conoce con el término de sifón carotídeo (porción cavernosa), presentando dos acodaduras : una de concavidad posterior, que queda a nivel del suelo de la silla turca, y otra, de concavidad anterior que corresponde a la apófisis clinóidea anterior; la arteria atraviesa entonces la duramadre del seno cavernoso y se introduce en el espacio leptomeníngeo (segmento cerebral) emitiendo una rama colateral : la arteria oftálmica y dividiéndose en las siguientes ramas terminales: las arterias cerebrales anterior y media, la arteria comunicante posterior y la arteria coroidea anterior. Figura 1.



***Sistema vertebrobasilar.***

Las arterias vertebrales, ramas de las arterias subclavias, se dirigen hacia arriba y hacia atrás en busca del agujero costotransversario de la sexta vértebra cervical, pasan por el mismo y sucesivamente por los agujeros costotransversarios de todas las vértebras supradycacentes a ésta; salen del agujero del atlas, se dirigen bruscamente hacia dentro y atrás, atraviesan la membrana occipito-atloidea posterior y penetran en la fosa craneal posterior. En la línea media de la parte inferior de la protuberancia se unen para formar el tronco o arteria basilar, de 2,5 a 3,5 centímetros; y esta, a su vez, acaba dividiéndose en dos arterias terminales: las arterias cerebrales posteriores derecha e izquierda. El sistema arterial vertebrobasilar emite tres grupos de rama colaterales: 1) las arterias paramedianas. 2) las arterias circunferenciales cortas y 3) las arterias circunferenciales largas.

***Polígono arterial de Willis.***

Las dos ACIs junto con algunas de sus ramas terminales y las arterias cerebrales posteriores constituyen en la base del cerebro, antes de su distribución por el encéfalo, un sistema anastomótico que las pone en recíproca comunicación: el polígono arterial de Willis o *circulus arteriosus cerebri*. Clásicamente, en los libros de texto, sus lados están constituidos por las arterias cerebrales anteriores y posteriores y conectadas entre sí a través de las arterias comunicantes posteriores que nacen del borde posterior de las arterias carótidas internas. Sin embargo, sólo el 20 %<sup>8</sup> de la población presenta esta disposición anatómica: la ausencia o hipoplasia de la comunicante posterior ocurre en el 25-30 % de los casos; anomalías de la comunicante anterior en el 10 % de los individuos, y es posible observar, aunque más raramente, la persistencia de comunicaciones fetales entre la

carótida y la vertebral como son las arterias trigeminales, óticas e hipoglosas.

### ***Sistemas de suplencia.***

Existen además sistemas de anastomosis entre la circulación intra y extracraneal y circulación colateral que constituyen circuitos de seguridad en caso de estenosis u obstrucción de alguna de las ramas principales.

Es bien conocido el circuito que deriva sangre desde la ACE a través de las ramas facial, maxilar y temporal superficial hacia la ACI por la oftálmica. Entre estas conexiones destacan además:1) la anastomosis de la arteria nasal, rama terminal de la oftálmica, con la arteria angular, rama terminal de la facial;2)la anastomosis entre la rama pterigopalatina de la maxilar interna con ramas etmoidales de la oftálmica y 3)anastomosis entre ramas anteriores de la temporal superficial y las etmoidales de la oftálmica.Fig.2 y 3.

La eficacia de los distintos sistemas de suplencia está supeditada a varios factores como el calibre de los vasos que forman las anastomosis, el carácter agudo o progresivo de la obstrucción y la presión arterial sistémica<sup>9</sup>.

#### **1.1.1.2 TERRITORIOS DE DISTRIBUCIÓN<sup>7</sup>.**

El territorio cortical de la *arteria cerebral anterior (ACA)* comprende las siguientes regiones del pallium : la mitad interna del lóbulo orbitario, toda la cara interna del hemisferio cerebral, excepto el sector de ésta que queda por detrás de la cisura perpendicular interna, la primera circunvolución frontal, la parte anterior de la segunda, el cuarto superior de las circunvoluciones frontal y parietal ascendentes y la parte superior de la primera circunvolución parietal; el territorio profundo está integrado por las siguientes formaciones

grises: cabeza del núcleo caudado, partes cercanas de putámen y cápsula interna, núcleos supraópticos y paraventriculares y región preóptica.

La *arteria cerebral media o silviana (ACM)* en su territorio cortical nutre a través de la rama temporal anterior al polo temporal, tercio anterior de la primera circunvolución temporal y mitad anterior de las circunvoluciones temporales segunda y tercera. Por la rama órbito-frontal, la cara orbitaria del lóbulo frontal, la cara externa del área prefrontal y la tercera circunvolución temporal; por la ramas insulares, variables en número y de pequeño calibre, la ínsula de Reil y la cápsula externa, por las arterias prerrolándica, rolándica y retrorrolándica la circunvolución frontal ascendente; por la arteria parietal posterior las porciones posteriores de las circunvoluciones parietales superior e inferior y por la temporal posterior irriga los dos tercios posteriores de la primera circunvolución temporal y la mitad posterior de la segunda. El territorio profundo de la ACM corresponde a: núcleo caudado, con excepción de la cabeza, el núcleo lenticular menos la porción interna del globus pallidus, las porciones anterior y externa del tálamo ótico y la parte anterior, porción dorsal del segmento posterior y parte superior de la rodilla de la cápsula interna.

El *sistema arterial vertebrobasilar y las arterias cerebrales posteriores (ACP)* dan origen a las ramas que abastecen de sangre al bulbo raquídeo, protuberancia, mesencéfalo y cerebelo con la única excepción de la parte más anterior del pedúnculo cerebral que se nutre de la arteria carótida interna a través de la coroidea anterior. También se encargan de la irrigación de los lóbulos occipitales y la cara interna de los temporales. Figura 4.

### **1.1.2.FISIOLOGÍA CEREBRAL.**

#### **1.1.2.1 METABOLISMO CEREBRAL.**

El metabolismo del cerebro humano es elevado y continuo durante las 24 horas del día. Su peso es aproximadamente el 2 % del peso corporal total, recibe el 15 % del gasto cardíaco y consume el 20 % del oxígeno sanguíneo. El consumo de glucosa es de unos 150 gramos al día (75 a 100 mg / minuto) y el de oxígeno de 72 l /día ( 500 a 600 ml /minuto)<sup>10</sup>. Los sustratos energéticos fundamentales son la glucosa y los cuerpos cetónicos, ya que son los únicos que pueden ser transportados a velocidad suficiente desde la sangre periférica al tejido neural. La glucosa atraviesa la barrera hematoencefálica a través de un mecanismo de difusión facilitada, en el citoplasma celular tiene lugar la degradación de la misma (glucólisis) produciendo piruvato como molécula final del proceso, éste se introduce en la mitocondria y por el ciclo de los ácidos tricarbónicos da lugar a citratos. La mayor parte de la energía producida se emplea en la obtención de potenciales de membrana, gradientes electroquímicos de las neuronas, transmisión sináptica y mantenimiento de las organelas y membrana celular.

En la isquemia cerebral el determinante fundamental de la lesión celular es la falta de O<sub>2</sub> que produce un cese inmediato de la fosforilación oxidativa y la derivación hacia una forma anaerobia incompleta en la que la glucosa se oxida parcialmente a ácido láctico teniendo lugar un descenso de pH intra y extracelular (acidosis láctica). El descenso del flujo en una determinada área cerebral produce la despolarización axónica de las membranas celulares y, por último, la muerte neuronal.

El aporte de metabolitos al cerebro está regido por tres fenómenos básicos: la concentración de estos en la sangre, la difusión a través de la barrera hematoencefálica y el flujo sanguíneo cerebral (FSC).

### **1.1.2.2. FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL**

En un adulto normal, el cerebro recibe de 900 a 1100 ml de sangre arterial cada minuto: 600-700 ml a través del sistema carotídeo y el resto por el vertebrobasilar siendo la perfusión de unos 60-70 ml/minuto por cada 100 gr de tejido cerebral<sup>9</sup>.

Debido al carácter aerobio del metabolismo neuronal este tejido presenta gran sensibilidad a la isquemia de tal forma que hay dos umbrales críticos de FSC durante la isquemia cerebral: cuando éste es menor de 20-18 ml/100 g/minuto las neuronas pierden su capacidad de conducción eléctrica, y cuando estos valores disminuyen hasta 12-10 ml/100g/min se pierde de manera más rápida la homeostasis iónica lo que conduce a un fracaso general de todas las funciones de las membranas<sup>11, 12</sup>. La penumbra isquémica es aquella zona del encéfalo situada entre ambos umbrales de FSC, en la que el tejido neural pierde su excitabilidad, pero mantiene la viabilidad neuronal. Los factores determinantes de FSC son:

#### **1) La presión arteriovenosa y las resistencias de los vasos cerebrales.**

En relación directamente proporcional la primera e inversa la segunda. Dado que la presión venosa es prácticamente constante, se podría decir que depende de la presión arterial sistémica y de las resistencias cerebrales constituidas por la estructura y el tono de los vasos cerebrales, la presión del tejido cerebral y las variaciones en la viscosidad sanguínea. El principio físico que rige el FSC es el efecto Bayliss de tal forma que los vasos cerebrales responden con vasodilatación a los descensos de la presión arterial media y con vasoconstricción a los aumentos de la misma, asegurando de esta forma que los cambios fisiológicos en la presión arterial no actúen indiscriminadamente en el débito cerebral. Este tipo de respuesta es la autorregulación cerebral y es efectiva en un rango de presión arterial

media que varía desde 50 a 150 mmHg. El cerebro posee, así mismo, capacidad para modificar el flujo sanguíneo local como respuesta a los cambios de actividad neuronal regional. El mecanismo intrínseco de la autoregulación cerebral está constituido por bases metabólicas y bioquímicas y en menor medida, por mecanismos miogénicos y neurológicos.

## **2) Variaciones gasométricas.**

Las arteriolas cerebrales son muy sensibles a las variaciones tensionales del CO<sub>2</sub> en sangre arterial (PaCO<sub>2</sub>). Esta tensión se mantiene en los 40 mmHg. Cuando la PaCO<sub>2</sub> desciende a 15-20 mmHg se produce un vasoespasmo cerebral que puede reducir el flujo sanguíneo en un 75 %, en el mismo sentido una elevación de la misma hasta 55 mmHg conlleva un aumento del flujo cerebral hasta 75 ml/min/100 g de tejido. Los efectos del CO<sub>2</sub> son muy rápidos (3 a 4 minutos), pero no son duraderos ya que aunque las alteraciones persistan los efectos descritos más arriba se pierden en unas 12 horas y el FSC se normaliza. La respuesta a las variaciones en la concentración de oxígeno en sangre arterial es menos sensible, la hipoxia sólo produce vasodilatación cuando la proporción de O<sub>2</sub> en aire atmosférico es inferior al 15 % comienza cuando la PO<sub>2</sub> es inferior a los 80 mmHg y es máxima cuando esta llega a 25 mm Hg<sup>13</sup>.

## **3) pH del medio extracelular.**

La concentración de hidrogeniones en el tejido cerebral actuando en el medio periarteriolar es el regulador último del FSC, de tal manera que los efectos de las variaciones gasométricas citadas anteriormente pueden quedar anulados por modificaciones del pH.

Los lactatos, productos de degradación del metabolismo anaerobio, serían los responsables del aumento del FSC cuando se entra en situaciones de hipoxia severa.

**4) *Mecanismos miogénicos.***

Las fibras musculares de las arterias carótidas son muy sensibles a los cambios tensionales: se contraen en los casos de aumento de la presión intraluminal y se dilatan cuando ésta disminuye contribuyendo al mantenimiento del FSC a pesar de los constantes cambios tensionales.

**5) *Mecanismos neurogénicos.***

Las arterias cerebrales y ramas corticales presentan inervación regulada por los sistemas simpático y parasimpático a través de la dopamina y la serotonina respectivamente, siendo el primero responsable de la vasodilatación y el segundo del efecto contrario. Así mismo se han descrito zonas (porción anterior del polígono de Willis) inervadas por el sistema péptidérgico y la histamina. En general, las arterias extraparenquimatosas están controladas por el sistema autónomo, las intraparenquimatosas se dejan influir más por variaciones metabólicas y los vasos piales por ambos.

**6) *Presión intracraneal.***

Su aumento produce una disminución del FSC, en la hipotensión intracraneal tiene lugar el efecto inverso.

**7) Viscosidad sanguínea.**

El aumento de hematocrito, como ocurre, por ejemplo en la Policitemia Vera, se asocia con episodios de isquemia cerebral.

**8) Microcirculación cerebral.**

Las variaciones de calibre en las arteriolas y vénulas cerebrales y las sustancias segregadas por el endotelio (factores relajante y constrictor endoteliales) desempeñan un papel importante en la normalización del FSC.



### **1.1.3 EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL**

#### **1.1.3.1 INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD**

El ictus constituye uno de los mayores problemas sanitarios en nuestro medio: es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en varones por entidades específicas, la que produce un mayor número de incapacidades físicas siendo además la segunda causa más frecuente de demencia tras la enfermedad de Alzheimer.

La tasa de incidencia varía dependiendo de factores demográficos, geográficos y metodológicos. La incidencia aumenta en relación directamente proporcional a la edad, afecta más a la raza negra que a la blanca y es superior en el varón, fundamentalmente, antes de los 55 años. La tasa de incidencia bruta para el ictus en general según el proyecto MONICA de la OMS llevado a cabo en países de Europa, Rusia y China varía entre 101 y 285 por 100.000 habitantes/año. En países del Norte de Europa la incidencia se sitúa en 270 casos por 100.000 habitantes/año. En las poblaciones de los países mediterráneos la tasa de incidencia desciende hasta 100 casos por 100.000/año<sup>14, 15</sup>. En España, según los resultados de distintas series prospectivas<sup>16, 17, 18, 19, 20</sup> la incidencia global del ictus oscila entre entre 150 y 323 casos por 100.000 habitantes/año con una media de 156 casos por 100.000 / año. La incidencia aislada de ataque isquémico transitorio es de 80 por 100. 000 habitantes/año y la de ictus con déficit menor es de 45 episodios por 100.000 habitantes/año.

La tasa de prevalencia se sitúa en EEUU entre 400 y 700 por 100.000 habitantes<sup>21</sup>. En España, la misma variable, comunicada en distintas series<sup>22, 23</sup> oscila entre 412 y 700 por cada 100.000 habitantes en mayores

de 64 años. En Cataluña, en una población rural de más de 65 años, la prevalencia de ictus fue de 412 casos por 100.000 habitantes<sup>20</sup>.

Se estima que el 15 % de los pacientes que han sufrido un ictus no sobreviven más allá de los 30 días y los que consiguen superar esta fase presenta un alto riesgo de mortalidad posterior: sólo entre el 50-60 % sobreviven más allá de los 5 años. La tasa de mortalidad en España por enfermedad cerebrovascular es de 121 fallecimientos por 100.000 habitantes/año ( 96 para varones y 144 para mujeres) y representa dentro de las enfermedades cardiovasculares la más elevada<sup>24</sup>, aunque el riesgo relativo de ésta comenzó a disminuir desde 1987 y las diferencias entre ambas no sólo se van acortando, sino que la muerte por cardiopatía isquémica empieza a predominar sobre la enfermedad cerebrovascular tanto en hombres como en mujeres<sup>25</sup>. Desde mediados de los años setenta estas cifras tienden a disminuir debido con toda probabilidad a un mejor control de los factores de riesgo fundamentalmente de la hipertensión arterial<sup>26</sup>.

### **1.1.3.2. FACTORES DE RIESGO.**

En 1998 el Comité de Expertos para el Consenso sobre aterotrombosis<sup>27</sup> definió *factor de riesgo aterotrombótico* como “la condición que aumenta la probabilidad de que en el futuro se desarrolle una enfermedad de este tipo en los individuos que la presentan.” Son factores independientes aquellos cuyo poder predictivo persiste después de haber sido ajustado para la existencia de otros factores de riesgo a los que se asocia. Los factores de riesgo modificables son los que una determinada terapéutica puede corregir o disminuir su intensidad. Entre los primeros cabe citar la edad, el sexo, la raza y la herencia. Los factores de riesgo modificables más importantes son : la hipertensión arterial, el tabaquismo, la Diabetes Mellitus y la dislipemia.

Tabla 1.

#### **A) FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES :**

##### **1) EDAD, SEXO, RAZA Y HERENCIA.**

En el infarto cerebral la edad es el factor de riesgo no modificable más importante incrementándose la tasa de incidencia un 10 % por cada año de edad<sup>25</sup>.

Se ha demostrado que existen diferencias respecto al sexo : su incidencia es mayor en varones, sobre todo a partir de los 40 años, igualándose esta diferencia a partir de los 65 años<sup>25</sup>.

La incidencia en afroamericanos es casi el doble que en individuos de raza blanca que viven en la misma región con mayor mortalidad y secuelas más graves<sup>28</sup>.

La influencia de la herencia en el infarto cerebral es probable: en gemelos monocigotos la concordancia es mayor<sup>29</sup> y la historia familiar de ictus aumenta el riesgo de padecerlo<sup>30, 31</sup>.

## **B) FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES :**

### **1) HIPERTENSIÓN ARTERIAL.**

Es el factor de riesgo independiente más importante para el ictus. El aumento de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, es, por un lado, un factor mecánico que actúa a nivel de la placa aterosclerótica con el consiguiente aumento de la estenosis y por otro, produce reducción en el número y función de las células musculares lisas con lo que propicia los microtraumatismos y consiguiente complicación de la placa.

El riesgo relativo de padecer un infarto cerebral de los hipertensos es 4 veces superior comparado con los normotensos y afecta de igual manera a ambos sexos. La hipertensión sistólica aislada incrementa el riesgo relativo de tal forma que es 3 veces mayor para los que presentan cifras de presión sistólica entre 160-180 mmHg frente a los que tienen cifras inferiores<sup>32</sup>.

Actualmente, el mejor control de este factor ha supuesto un descenso importante en la incidencia de ictus de tal forma que si la disminución es de 10-12 mmHg en las cifras de presión arterial sistólica o de 5-6 mm Hg en las diastólicas se reduce la incidencia de evento neurológico en un 38 %<sup>33</sup>.

## **2) TABAQUISMO.**

Se considera un factor de riesgo independiente de primer orden. Los fumadores presentan niveles elevados de fibrinógeno y otros factores de la coagulación así como un aumento de la viscosidad sanguínea y de la agregación plaquetaria por lo que presentan predisposición a la trombosis, por otro lado, el consumo de tabaco aumenta los fenómenos de vasoconstricción a nivel de la circulación cerebral.

La importancia del tabaquismo está en relación con la duración del hábito y es dosis dependiente<sup>34</sup> siendo el riesgo en los fumadores de cigarrillos de 1.4 a 4.2 veces mayor que en los no fumadores<sup>35</sup>. El riesgo se potencia unas 20 veces si se asocia a hipertensión arterial<sup>36</sup> y se observa una disminución del mismo a los 5-10 años del abandono del hábito<sup>37</sup>. Se considera, así mismo, un factor desencadenante de reestenosis tras la endarterectomía carotídea.

## **3) DIABETES MELLITUS.**

La aterosclerosis carotídea y la microangiopatía cerebral se desarrollan de forma más precoz y más grave en los pacientes diabéticos, de tal forma que el riesgo relativo de ictus isquémico es entre 2 y 3 veces superior que los no diabéticos<sup>38</sup>. El aumento en las cifras de la fracción glicosidada de la hemoglobina (HbA1c) ha resultado ser un factor independiente de riesgo de isquemia cerebral<sup>39</sup>.

#### **4) DISLIPEMIA.**

Aún se desconoce cuál debe ser la influencia de las anomalías en la concentración plasmática de las distintas fracciones lipídicas en la aparición de ictus isquémico. Uno de los marcadores más específicos de riesgo de isquemia cerebral del perfil lipídico podría ser la lipoproteína (a) que actuaría estimulando la proliferación de las células musculares lisas de la pared arterial. Se ha señalado que un aumento por encima de 30 mg/dl se asocia a una progresión de la aterosclerosis tanto coronaria como carotídea<sup>40, 41</sup>

#### **5) OTROS FACTORES.**

Además de los factores de riesgo de aterosclerosis descritos más arriba e implicados en la aparición del ictus isquémico aterotrombótico, se consideran factores de riesgo del ictus isquémico en general, las siguientes entidades:

##### **1) *Enfermedades cardíacas.***

La cardiopatía isquémica, la hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma, la cardiomegalia en la placa de tórax, la insuficiencia cardíaca congestiva y las placas ulceradas en el cayado aórtico se asocian a un aumento de riesgo de ictus isquémico. Existen, por otro lado, una serie de cardiopatías que predisponen a la aparición de infarto cerebral de origen cardioembólico: fibrilación auricular, prótesis valvulares mecánicas, estenosis mitral con fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio (IAM) reciente, trombos ventriculares o auriculares izquierdos, mixoma auricular, endocarditis infecciosa, miocardiopatía dilatada, síndrome del seno enfermo y segmento acinético en el ventrículo izquierdo.

**2) Enolismo.**

El riesgo de isquemia cerebrovascular de los bebedores importantes ( > 300 g/semana ) es 4 veces superior al de los no bebedores, sin embargo parece haber una relación inversamente proporcional entre el consumo ligero o moderado de alcohol y la severidad en el grado de estenosis carotídea<sup>42</sup>.

**3) Fibrinógeno.**

En distintos estudios se ha demostrado la relación directa entre aumento en las cifras de fibrinógeno y riesgo de ictus y progresión de la aterosclerosis carotídea<sup>43</sup>.

**4) Homocisteína.**

Se ha encontrado mayor concentración de homocisteína plasmática en pacientes con antecedente de ataque isquémico transitorio<sup>44</sup>. Se asocia especialmente al ictus isquémico relacionado con lesión de arterias de gran calibre.

**5) Infecciones.**

Los procesos infecciosos que cursan con afectación cerebral constituyen un factor de riesgo para el ictus, es necesario citar las siguientes entidades: tuberculosis, helmintiasis, malaria, sífilis y leptospirosis. Por otro lado, una posible causa de aterosclerosis es la infección, citándose como gérmenes implicados a la *Chlamidia pneumoniae* , aunque también parecen estar presentes el *Helicobacter pylori*, el *Citomegalovirus* y el *Herpes virus*<sup>45</sup>.

**6) Tratamiento hormonal.**

La toma de anticonceptivos orales con alto contenido estrogénico aumenta el riesgo de padecer ictus en 5 veces, sobre todo, en mayores de 35 años y con otros factores de riesgo (tabaquismo, HTA). El tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos en la menopausia no predispone al ictus<sup>46</sup>.

También deber ser citados como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en general y por tanto de aterosclerosis carotídea los siguientes: el sedentarismo, la obesidad, factores psicosociales y variaciones estacionales<sup>47</sup>.

FR NO MODIFICABLES	FR MODIFICABLES	OTROS FACTORES
Edad	Hipertensión arterial	Cardiopatías, Infecciones
Sexo	Tabaquismo	Enolismo
Raza	Diabetes Mellitus	↑fibrinógeno, homocisteína
Herencia	Dislipemia	Tto. hormonal

**Tabla 1. Factores de riesgo de ictus isquémico.**



### **1.1.3.3. HISTORIA NATURAL**

La evolución natural de los pacientes que han sufrido un ictus es, en términos generales, hacia la recurrencia de un nuevo episodio, sobre todo, durante el primer año ( un 30 % en el primer mes ), siendo elevada no sólo la tasa de recurrencia sino también el número de éxitus secundarios a este infarto cerebral.

Wallace estudiando la historia natural del ictus en una población de 188 pacientes en Australia, encuentra una incidencia de nuevo evento para todas las edades de 330 por 100.000 habitantes/año. La mortalidad del primer ataque fue del 37 % y la recurrencia en los supervivientes fue del 35%. El porcentaje de éxitus de la primera recurrencia fue del 35 % y la mortalidad para las siguientes recurrencias fue del 65 %<sup>48</sup>. Baker describe las siguientes cifras en la evolución natural del ictus en una población de 430 pacientes hospitalizados supervivientes al mismo : en 5 años de seguimiento la tasa de mortalidad acumulada fue del 50 % a razón de una tasa de mortalidad del 10 % por año. De los que sobrevivieron al primer ictus el 26 % (113 casos) presentó recurrencia del infarto cerebral y 20 % experimentó nuevos episodios. De los 113 pacientes con nuevo evento, el 62 % fueron éxitus<sup>49</sup>.

Para los pacientes que han presentado ataques isquémicos transitorios se dan cifras de ictus subsiguiente que van desde el 5.3 % al 8.6 % por año durante los primeros 5 años<sup>50</sup>, que representa que aproximadamente un tercio de los pacientes con AIT sufrirán un infarto cerebral en los 5 años siguientes al primer evento. En los pacientes que presentan AIT hemisférico la incidencia de infarto cerebral documentada por tomografía computarizada va del 2 % en pacientes con estenosis carotídea inferior al 50 %, al 58 % en pacientes con estenosis superior al 70 %<sup>51</sup>.

## ***Ictus isquémico: conceptos básicos***

---

Respecto a la evolución natural de las estenosis carotídeas asintomáticas se han realizado distintos estudios multicéntricos en un intento de determinar la evolución de esta entidad y el mejor tratamiento para la misma; serán pormenorizados más adelante, pero en resumen, se podría decir que la tasa de incidencia de ictus es baja: en el seguimiento a 5 años podemos encontrar una tasa que va del 11 % al 20 % y Warlow<sup>52</sup> considera que para prevenir un ictus/año en pacientes con estenosis carotídea asintomática se deberían realizar 85 endarterectomías carotídeas.

#### **1.1.4. ENTIDADES NOSOLÓGICAS.**

Desde un punto de vista clínico el ictus isquémico se divide en función de la duración de las manifestaciones clínicas en dos subgrupos: **ataque isquémico transitorio (AIT) e infarto cerebral (IC)**. El primero se caracteriza por una duración del déficit neurológico inferior a 24 horas, generalmente minutos, en el segundo las manifestaciones clínicas superan las 24 horas de duración.

Dependiendo de la evolución inicial, el infarto cerebral puede ser de dos tipos: infarto cerebral progresivo o en evolución que es aquel cuya sintomatología inicial evoluciona hacia el empeoramiento (bien por añadirse nuevos síntomas, bien por agravarse los iniciales); se incluyen en esta categoría aquellos pacientes que empeoran durante su valoración o aquel IC que ha ido progresando durante las 3 horas previas a la asistencia del enfermo; el empeoramiento ha de tener lugar después de la primera hora y nunca después de 72 horas desde el inicio de los síntomas. El infarto cerebral establecido es aquel que produce un déficit neurológico que no se modifica con el tiempo; no ha de progresar durante 24 horas en aquellos que dependen del sistema carotídeo o en 72 horas en los del territorio vertebrobasilar.

En algunos casos se produce extravasación de sangre en el tejido isquémico producido por la lisis local del émbolo o por el aporte sanguíneo a partir de circulación colateral produciéndose la transformación hemorrágica del ictus isquémico.

### **1.1.5 . ETIOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO.**

Las causas responsables de la aparición de ictus isquémico son múltiples, pero se pueden distinguir cuatro grandes grupos: la aterotrombosis, la embolia de origen cardíaco, los infartos lacunares y otras etiologías conocidas. Se estima que el 35 % de los infartos cerebrales son aterotrombóticos, un 25 % son secundarios a embolia de origen cardíaco, un 15 % son lacunares, entre un 5-10 % son por otras etiologías conocidas y el resto son de etiología indeterminada.

#### **1.1.5.1. ICTUS ATEROTROMBÓTICO.**

Para su diagnóstico es necesaria la presencia de una estenosis superior al 50 %, una placa ulcerada o una oclusión en una arteria extra o intracraneal homolateral al infarto cerebral, demostrada por angiografía, dúplex, angiorresonancia magnética o angiotomografía computarizada, o bien en ausencia de lo anterior, la presencia de dos o más factores de riesgo de aterosclerosis. Es también necesaria la ausencia de cardiopatía embolígena u otra posible causa para el ictus después de las exploraciones paraclínicas.

Son criterios sugestivos de ictus aterotrombótico los siguientes:

- Soplo cervical homolateral.
- AITs previos, frecuentes y/o breves homolateral.
- Historia de cardiopatía isquémica.
- Historia de arteriopatía periférica.
- Instauración progresiva o intermitente.
- Aparición durante el sueño o al despertar, o coincidiendo con episodio de hipotensión.
- TC craneal con lesión hipodensa superior a 1,5 cm.

### **1.1.5.2. EMBOLIA CEREBRAL DE ORIGEN CARDÍACO.**

Para la inclusión de un caso en esta categoría es necesario que se cumplan los siguientes criterios: cuadro clínico compatible con embolia, reconocimiento de una cardiopatía embolígena y exclusión de otras posibles etiologías para el ictus.

Son criterios sugestivos de esta entidad los siguientes :

- Instauración brusca del déficit neurológico máximo.
- Aparición durante la vigilia, la actividad o en relación con cambios posicionales.
- Historia o coexistencia de embolismos sistémicos.
- Historia de AIT o infartos cerebrales en diferentes territorios vasculares.
- Presencia de infarto cortical, hemorrágico o infartos múltiples en el estudio de parénquima .

### **1.1.5.3. INFARTOS LACUNARES.**

Son debidos a arteriopatía de pequeño vaso, producida en la mayoría de los casos por enfermedad hipertensiva crónica que afecta a arteriolas y arterias de escaso diámetro (arterias perforantes) localizadas en regiones cerebrales profundas. Las lesiones más comunes son el microateroma, responsable de la mayor parte de los infartos lacunares y la lipohialinosis (engrosamiento concéntrico de la pared de las arterias perforantes) que conducen a la oclusión trombótica de la luz arterial. A veces, especialmente los infartos secundarios a lipohialinosis y debido a su pequeño tamaño son asintomáticos. La mayor parte de las veces y debido al pequeño tamaño de las áreas isquémicas esta arteriopatía es asintomática, sin embargo, es importante puesto que producen cambios difusos de la sustancia blanca

asociados con demencia. Entre un 13 % y un 20 % presentan AITs previos, que a diferencia de los que aparecen en la aterosclerosis de grandes arterias, ocurren más a menudo, duran más, es más probable que recurran y tiene una latencia más corta entre el AIT y el infarto cerebral.

Para diagnosticar un infarto lacunar son necesarios los tres criterios siguientes :

- Presencia de un síndrome lacunar : hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, hemiparesia atáxica, disartria-mano torpe y el síndrome sensitivo motriz.
- Presencia de un área isquémica inferior a 1,5 cm en el estudio de parénquima y en una localización típica : cápsula interna, tálamo, corona radiata, centro semioval o base de la protuberancia.
- Ausencia de cardiopatía embolígena y de estenosis superior al 50 % en arterias extracraneales del mismo lado.

#### **1.1.5.4. OTRAS CAUSAS CONOCIDAS.**

Son mucho menos frecuentes e incluyen los siguientes procesos: Tabla 2.

##### **1) *Displasia fibromuscular.***

Se trata de una enfermedad infrecuente ( 0,25 % - 0.68 % )<sup>53, 54</sup> de etiología desconocida y con afectación preferente por el sexo femenino. La localización más frecuente es en las arterias renales y después en las arterias que irrigan el encéfalo. En muchos casos constituye un hallazgo casual, aunque también puede presentarse como infarto cerebral lo que ocurre en el 12-27 % , AITs en un 31-42 % o como amaurosis fugaz en un 22-28 %<sup>55</sup>. La fiabilidad del eco-Doppler en el diagnóstico de esta entidad no

es elevada debido a que la localización en la parte más distal de la arteria carótida interna dificulta la exploración, por lo que el diagnóstico de certeza se establece con arteriografía. Puede asociarse a otras lesiones como aterosclerosis carotídea, aneurismas de ACI, aneurismas intracraneales y disecciones de arteria carótida. Respecto al tratamiento es controvertido, dado que la historia natural es muy benigna si el paciente no ha presentado clínica neurológica estaría indicado el tratamiento médico y control evolutivo, si se trata de un paciente sintomático la angioplastia quirúrgica es el mejor método puesto que no existen suficientes datos que justifiquen el uso rutinario de la angioplastia percutánea.

## ***2) Elongaciones y tortuosidades carotídeas.***

Entre un 16 % y un 20 % <sup>56</sup> de las arteriografías de TSA en el adulto demuestran la presencia de tortuosidades en la ACI que en ocasiones y debido a la excesiva redundancia arterial producen ictus isquémico por mecanismo hemodinámico. Pueden ser de etiología congénita o adquirida. La arteria carótida se forma a partir del tercer arco aórtico y de la aorta dorsal y durante el desarrollo embrionario ésta presenta tortuosidades que desaparecen cuando el corazón desciende al tórax, sin embargo, algunas veces no se produce la eliminación de esta redundancia y persiste en el adulto. En el niño la presencia de elongaciones carotídeas es mucho más frecuente y habitualmente no presentan clínica neurológica, en el adulto es posible observar síntomas de déficit neurológico, muchas veces relacionado con movimientos de rotación del cuello. Dado que la historia natural de la elongación carotídea es poco conocida y el bajo número de pacientes sintomáticos la mayor parte de los autores<sup>57,58</sup> recomiendan el tratamiento conservador en los pacientes asintomáticos y la corrección quirúrgica cuando producen alteraciones hemodinámicas siendo la resección más reimplante la técnica quirúrgica más empleada. Figura 5.

### **3) Arteriopatías inflamatorias.**

La arteritis de Takayasu se caracteriza por afectar exclusivamente al arco aórtico y a los grandes vasos. Se han descrito cuatro formas clínicas en función del segmento arterial afectado siendo los tipos I y III en los que se produce afectación de las arterias carótidas presentándose clínica neurológica en aproximadamente un tercio de estos pacientes<sup>59</sup>. Otras arteriopatías inflamatorias como la arteritis de la temporal, las colagenosis como la panarteritis nodosa, y el lupus eritematoso en ocasiones afectan a la ACI, pero rara vez se asocian a déficit neurológico.

### **4) Disección arterial.**

Es responsable de hasta un 5 % de los ictus isquémicos en pacientes adultos jóvenes. Se debe a rotura de la capa media de la arteria y su localización más frecuente es la ACI, en su porción extracraneal, y las arterias vertebrales. La mayor parte se producen en sujetos sanos aunque también pueden ser debidas a patología subyacente como la aterosclerosis, la necrosis quística de la media, la panarteritis nodosa o la enfermedad de moya-moya. En general tienen buen pronóstico con un elevado índice de recanalizaciones y una baja tasa de recurrencias<sup>60</sup>.

### **5) La enfermedad de moya- moya.**

Consiste en la estenosis progresiva u oclusión de la porción supraclinoidea de la ACI, generalmente de forma bilateral, desarrollándose, en un intento de compensación, una red vascular anómala en la base del cerebro con aparición de circulación colateral leptomenígea y transdural. En algunos casos se asocia a otros procesos como meningitis, uso de anticonceptivos



orales, migraña, disección arterial o displasia fibromuscular utilizándose entonces la denominación de síndrome de moya-moya<sup>61</sup>.

**6) *Arteriopatía postirradiación.***

La radioterapia cervical y/o craneal puede producir alteraciones estructurales en las arterias que sufren fibrosis, infiltración grasa y destrucción de la íntima lo que conduce a distintos procesos a nivel de las arterias carótidas que van desde la rotura de las mismas hasta la estenosis/oclusión o desarrollo de enfermedad aterosclerosa.

**7) *Otras causas.***

Los aneurismas de la ACI, la oclusión traumática de la misma, la angiopatía amiloide cerebral y el Síndrome de Sneddon son también procesos capaces de desarrollar en los sujetos que los padecen eventos neurológicos.

***1.2. ICTUS ISQUÉMICO CAROTÍDEO  
DE ETIOLOGÍA ATEROTROMBÓTICA.***

---

### **1.2.1. PATOGENIA DE LA ATEROSCLEROSIS.**

Esta entidad se inicia en la infancia y progresa de manera lenta hasta presentar manifestaciones clínicas en la edad adulta. Afecta a arterias de gran y mediano calibre y tanto a las musculares como a las elásticas. La lesión inicial de la aterosclerosis la constituye la estría grasa<sup>62</sup> que se localiza en todas las arterias del árbol vascular y que macroscópicamente aparece como una sobreelevación amarillenta en la superficie luminal. Desde un punto de vista celular está compuesta por acúmulo de células espumosas que no son más que macrófagos que han perdido su capacidad autoreguladora para la entrada de lípidos. La estría grasa va evolucionando hacia placa fibrosa y esta sufre fenómenos inflamatorios fibroproliferativos mediados fundamentalmente por macrófagos y linfocitos T<sup>63</sup> lo que conduce a la placa complicada o grave<sup>64</sup> con fenómenos de disrupción del endotelio, hemorragia intraplaca y trombosis que estarían en relación más directa con la posible aparición de manifestaciones clínicas.

Existen 2 hipótesis clásicas acerca de la patogenia de la aterosclerosis que, si bien no se excluyen mutuamente, ninguna de forma aislada o combinada da respuesta a las múltiples cuestiones que suscita este tema. La primera se ha llamado hipótesis de *la infiltración lipídica o insudación*, la segunda hipótesis de la *incrustación o trombógena*. Ambas teorías se fusionan en una tercera denominada hipótesis de *lesión y reparación*.

**1) Hipótesis de la *infiltración lipídica*<sup>65</sup>.**

Todas las pruebas geográficas, epidemiológicas y experimentales que relacionan la influencia de la hipercolesterolemia con la aterosclerosis apoyan esta hipótesis. Los *vasa vasorum* atraviesan la adventicia del vaso hasta la túnica media sin llegar al endotelio, por lo que la nutrición del mismo depende del flujo de macromoléculas plasmáticas que incluyen proteínas y lipoproteínas; cuando este flujo se altera se produce acúmulo de lípidos subendoteliales y se inicia el ateroma. No se sabe si el acúmulo de lípidos es consecuencia de la llegada excesiva de los mismos o bien de la disminución en su salida<sup>66</sup>. Por otra parte, los cambios metabólicos que sufren las lipoproteínas en la pared arterial (lipoproteínas de baja densidad oxidadas) podrían permitir el aumento de lípidos sin necesidad de aumento de su llegada. El argumento más fuerte que apoya esta hipótesis es la aparición de aterosclerosis prematura en pacientes con hipercolesterolemia.

**2) Hipótesis de la *incrustación o trombógena*<sup>67</sup>.**

Esta teoría considera que la aterosclerosis es el resultado de ataques repetidos de trombosis y organización mural que originan formación progresiva de placas murales considerando que los lípidos presentes en el ateroma son producto de degradación de plaquetas y leucocitos. Sin embargo, no se han observado trombos en las lesiones iniciales de la aterosclerosis. Es un hecho que en la complicación de la placa se forman trombos por lo que esta hipótesis sería más válida para explicar la progresión de la aterosclerosis que su inicio.

### **3) Hipótesis de *lesión y reparación*<sup>68</sup>.**

Es en la actualidad la teoría más aceptada en base a su compatibilidad con los datos recopilados. En esencia enuncia que “ tres acontecimientos principales guardan relación con la formación de lesiones en la aterosclerosis; estos son : 1) proliferación de células de músculo liso en la túnica íntima, 2) formación por estas células de abundante matriz de tejido conectivo que incluye colágena, proteínas de fibras elásticas y proteoglicanos y 3) depósito de lípidos extra e intracelular que, por último, origina formación de un embalse de lípidos y restos celulares en la porción más profunda de las lesiones más extensas o complicadas”. El acontecimiento inicial propuesto es “el daño” en las células endoteliales arteriales que origina pérdida de las mismas, expone la colágena subyacente y favorece la agregación plaquetaria y liberación de factores plaquetarios. Las causas que producen disrupción del endotelio son múltiples: hiperlipemia crónica, el monóxido de carbono del humo del tabaco, la homocisteína, la uremia, factores hemodinámicos como la hipertensión arterial sostenida, las infecciones y complejos antígeno-anticuerpo. La disfunción endotelial potenciaría, así mismo, la infiltración de componentes plamáticos como las proteínas y lipoproteínas. En los dos últimos años la disfunción endotelial se relaciona de manera directa con la presencia de macrófagos que tras sufrir un proceso de apoptosis serían los responsables tanto del inicio como de la progresión de la lesión aterosclerosas.

Existen otras teorías en la patogenía de la aterogénesis entre la que destaca la **teoría monoclonal**<sup>69</sup> según la cual las placas comienzan como resultado de una mutación o clonación en respuesta al daño endotelial que provoca mitosis en las células de la media arterial y produce un acúmulo subendotelial sobre el que actúan lípidos y macrófagos.

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

Se ha propuesto que este proceso se inicia por mutágenos químicos o virósicos. Actualmente la tendencia de esta corriente es a denominar a las placas “monotípicas” en virtud a la posibilidad de que la formación de la placa entrañe supervivencia selectiva y proliferación de uno de muchos clones<sup>70</sup>.

Sea cual sea la causa que inicia el proceso, las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la aterogénesis actuando a varios niveles : 1) lesionan directamente el endotelio al liberar sustancias citotóxicas en la zona del vaso donde actúan; 2) liberan el factor de crecimiento plaquetario responsable de la proliferación del músculo liso de la pared vascular produciendo el engrosamiento intimal típico de la aterosclerosis y 3) influyen directamente en la formación de trombos organizados que contribuyen a la progresión de la aterosclerosis.

### **1.2.2. SÍNDROMES CLÍNICOS.**

La estenosis de la ACI puede manifestarse en forma de AIT hemisférico o de infarto cerebral; ambos, a su vez, pueden ser hemisféricos o retinianos. También puede cursar de forma asintomática, especialmente, en aquellas estenosis de la ACI inferiores al 50 %.

Los **AIT de territorio carotídeo** suelen tener una duración inferior a los 15 minutos y pueden manifestarse como déficit neurológico hemisférico o retiniano (ceguera monocular transitoria o amaurosis fugaz). Pocas veces ocurren simultáneamente y, en este caso, el síndrome opticopiramidal (ambliopía súbita homolateral más déficit motor contralateral) es prácticamente patognomónico.

Los **AITs hemisféricos** provocan un déficit neurológico focal contralateral (motor o sensitivo) con o sin afasia; afectándose de manera más frecuente el miembro superior, sobre todo, dedos y mano. En algunas ocasiones se manifiesta como sacudidas estereotipadas y repetitivas de la extremidad (*limb shaking*)<sup>71,72</sup>. El mecanismo patogénico más relacionado con este evento sería el desprendimiento de microembolias precedentes de la placa carotídea que ocluyen ramas intracerebrales.

La **ceguera monocular transitoria**, también denominada amaurosis fugaz se describe por parte del enfermo como una visión borrosa homolateral a la carótida patológica. Se suele asociar a embolias retinianas formadas por cristales de colesterol o por agregados plaquetarios.

El **infarto cerebral** suele estar precedido de episodios de AIT, sobre todo, durante el último mes. Puede instaurarse de forma aguda lo que reflejaría un

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

mecanismo embólico por impactación del mismo en una rama de la ACM o bien iniciarse de forma progresiva y fluctuante siendo la clínica sensible a los cambios posturales y tensionales, en cuyo caso el mecanismo hemodinámico sería con mayor probabilidad el responsable.



### **1.2.3 . DIAGNÓSTICO.**

Es necesario diagnosticar tanto la lesión parenquimatosa como la vascular. A continuación se describen las técnicas utilizadas.

#### **1.2.3.1. ESTUDIO DEL PARÉNQUIMA CEREBRAL.**

##### **1.2.3.1.1.TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA.**

La *tomografía computarizada* (TC) es clásicamente la prueba complementaria con mayor valor diagnóstico en el ictus agudo<sup>73, 74</sup>, sin embargo, un diagnóstico positivo del mismo no suele ser posible durante las primeras 24 horas por lo que en este tiempo es la exploración clínica la que orientará el cuadro.

En el ***infarto isquémico*** los hallazgos de la TC dependen del tiempo transcurrido entre el inicio de la clínica y la realización de la prueba. Según esto, se pueden distinguir cuatro etapas<sup>75</sup>.

##### **1) Infarto isquémico hiperagudo (<24 horas).**

La TC se utiliza básicamente para excluir la presencia de hemorragia y para descartar otras patologías que simulen un ictus, como, por ejemplo, un tumor cerebral. Pese a no tener elevada sensibilidad en este período, se pueden observar una serie de signos radiológicos sugestivos de infarto cerebral: el efecto masa, el borramiento de los surcos corticales, la pérdida de diferenciación entre la sustancia gris y la blanca, la hipodensidad del núcleo lenticular y el signo de la ACM hiperdensa.

**2) Infarto isquémico agudo ( >24 h - 7 días).**

Se aprecia una zona hipodensa bien delimitada que afecta tanto a la sustancia gris como a la blanca, con forma triangular y base periférica en los infartos corticales y con morfología ovalada en los profundos.

**3) Infarto subagudo ( 8 - 21 días).**

La zona infartada se va atenuando por desaparición del edema cerebral de tal forma que algunos llegan a tener la misma densidad que el tejido cerebral normal. Si se administra contraste se observa captación durante la segunda semana con patrón de captación giral en los infartos de córtex y homogéneo en los de territorio profundo. Figura 6.

**4) Infarto crónico. ( >21 días)**

El tejido cerebral infartado es sustituido por una zona de encefalomalacia quística y gliosis que afecta a la sustancia gris y a la sustancia blanca, se observa, así mismo, una dilatación ventricular del mismo lado y de los surcos y retracción de las estructuras mediales hacia el área infartada.

La tomografía computarizada presenta dos limitaciones : la isquemia sin infarto no da alteraciones, siendo por tanto de poca ayuda en los AITs y los infartos que afectan a fosa posterior son difíciles de visualizar por la presencia de artefactos.

## ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

Los ***infartos hemorrágicos*** se pueden detectar en más del 4 % de las lesiones isquémicas iniciales y ocurren en el 30 % del total de los ictus isquémicos acompañándose de deterioro neurológico en el 17 % de los pacientes; se distinguen de los hematomas intracerebrales por su menor densidad, menos homogeneidad y peor delimitación. El mecanismo más probable que explica la transformación hemorrágica de un infarto isquémico sería la fragmentación del trombo y reperfusión distal de los vasos previamente isquémicos.

Los ***infartos lacunares*** son pequeños ( 2-15 mm de diametro ) y afectan a territorios profundos fundamentalmente ganglios basales (putamen y tálamo), sustancia blanca de la cápsula interna, la protuberancia y en ocasiones a la sustancia blanca subcortical. En la TC se visualizan como áreas redondeadas hipodensas y se ha de hacer diagnóstico diferencial con la dilatación de los espacios perivasculares de Virchow-Robin que corresponden a pequeñas áreas de gliosis y el haz peripontino poco mielinizado. El principal factor de riesgo relacionado con estos infartos es la HTA y sus mecanismos patogénicos son la oclusión aterosclerótica de arterias perforantes por placas de microateroma y la lipohialinosis de la pared arterial. Normalmente son asintomáticos y cuando presentan clínica las manifestaciones más frecuentes son la hemiparesia motora pura y la hemiparesia atáxica.

Los ***infartos en territorio frontera*** son aquellos que se localizan entre dos territorios vasculares adyacentes. Etiológicamente suelen ser secundarios a hipoperfusión, se localizan en el córtex y en la sustancia blanca periventricular que corresponde a la zona de intersección entre circulación cortical superficial y los vasos perforantes profundos.

#### **1.2.3.1.2. RESONANCIA MAGNÉTICA.**

La *resonancia magnética (RM)*<sup>72</sup> es capaz de obtener información morfológica, metabólica, histopatológica y vascular del encéfalo en las primeras fases del episodio ictal (aunque estos cambios no se aprecian durante las primeras 6 horas). Una ventaja añadida de la RM es la posibilidad de realizar estudios angiográficos intra y extracraneales con las mayores posibilidades diagnósticas etiológicas que esto conlleva. Se pueden utilizar secuencias en T1,T2, densidad protónica, difusión potenciada y espectroscopia. Los estudios de *difusión por RM* son sensibles al movimiento microscópico de los protones de agua y permiten demostrar lesiones isquémicas en los primeros minutos tras el episodio isquémico: se produce una reducción de los movimientos microscópicos del agua debido a un aumento del agua intracelular (edema citotóxico), a partir de las primeras 24 horas se produce necrosis colicuvativa del tejido con lo que la difusión se estabiliza para aumentar posteriormente. La posibilidad de conseguir imágenes de difusión/perfusión permite obtener datos cuantitativos muy útiles tanto en las primeras horas del inicio del cuadro como en la valoración de los cambios evolutivos del ictus. En la práctica clínica diaria los estudios con difusión y espectroscopia son poco utilizados. Figura 7.

### **1.2.3.1.3. TÉCNICAS DE DETERMINACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL.**

Las técnicas de determinación del FSC como indicador de zonas cerebrales con compromiso hemodinámico son poco utilizadas en la práctica clínica diaria. Aunque existen varias modalidades las más difundidas son la tomografía de emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada con Xenon (Xenon TC) y la tomografía computarizada de emisión de fotones (SPECT). En general, son complementarias a las dos citadas más arriba y abren un amplio abanico de posibilidades en el campo de la investigación. La PET genera una amplia información, pero poco rentable debido a su elevado coste. La Xenon TC genera mapas de FSC en un corto espacio de tiempo y permite instaurar el tratamiento adecuado en pocas horas tras el episodio y la SPECT aporta información básicamente cualitativa. Su aplicación diagnóstica más frecuente es en la fase aguda de ictus cuando la TC / RM son normales, en la detección de diasquisis (hipoperfusión de áreas cerebrales situadas a distancia de la zona de mayor compromiso) y en los test de valoración de la reserva hemodinámica cerebral<sup>76</sup>.

### **1.2.3.2. EXPLORACIONES VASCULARES.**

#### **1.2.3.2.1. ULTRASONOGRAFÍA.**

El uso clínico de los ultrasonidos en el diagnóstico vascular comenzó a mediados de la década de los años 60 con la utilización de un doppler de emisión continua desarrollado por la Universidad de Washington denominado "Dopotone".

## ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

En los siguientes 30 años se han experimentado importantes avances en este campo entre los que destacan dos: la combinación de la ecografía modo B y el efecto doppler, base del duplex scan actual y la incorporación del color a finales de la década de los 70<sup>77</sup>.

### ***Doppler de emisión continua.***

Es una técnica histórica<sup>78,79</sup> y la más subjetiva dentro de las técnicas no invasivas de los troncos supraórticos que aún tiene validez. Ofrece una información preliminar que puede ser ampliada por técnicas sucesivas y es importante en la valoración global de la repercusión hemodinámica de lesiones en los TSA. La alta anergia del Doppler continuo, el no presentar efecto de “*aliasing*”, así como la comodidad de manejo de un transductor tipo lápiz son sus principales ventajas. El gran inconveniente es que debe detectarse un vaso que no se ve y que por tanto no es posible conocer el ángulo de incidencia de los ultrasonidos con el mismo lo que confiere a la exploración un marcado carácter cualitativo.

### ***Ultrasonografía duplex o eco-Doppler.***

Constituye el procedimiento diagnóstico más rápido, no invasivo, económico y fiable para detectar enfermedad estenosante de la ACI extracraneal. Permite el estudio hemodinámico de la estenosis y el morfológico de la placa. Se combina un ecógrafo modo B a tiempo real con un instrumento de ultrasonidos y análisis de la señal doppler. La técnica fue inicialmente descrita por Barber del grupo de Stradness<sup>80</sup> en 1974 y desde entonces la mejora tecnológica y la especialización de los exploradores ha colocado al ecodoppler en un test de primera línea en el diagnóstico no invasivo de los troncos supraaórticos en general y de la estenosis de ACI en particular.

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

El duplex logra la visualización del vaso explorado aportando detalles acerca de la morfología del mismo y permite el conocimiento del ángulo de incidencia con lo que posibilita el cálculo de la velocidad de flujo que se relaciona con el estudio hemodinámico objeto del estudio.

Los criterios diagnósticos para la gradación de la estenosis de ACI están basados en el análisis espectral doppler, es decir, en la determinación de la amplitud de todas las frecuencias presentes en la señal doppler y su representación gráfica: frecuencia en el eje vertical, tiempo en el eje de abscisas y amplitud indicada por la intensidad de escala de grises. Existen varios parámetros a valorar en el análisis espectral, pero de acuerdo con distintos estudios<sup>81, 82</sup> es básica la valoración de tres de ellos :

*Pico de frecuencia sistólica* : Si supera los 4 MHz o los 120 cc/seg es indicativo de estenosis superior al 70 % de la ACI.

*Frecuencia diastólica final* : Es un parámetro útil para distinguir entre estenosis inferiores o superiores al 80 % , según sea inferior o superior a 4,5 MHz.

*La ventana*: Cuando el flujo es turbulento (indicativo de estenosis) se registra una gran variedad de rangos de frecuencias y amplitudes que gráficamente queda representado por una ocupación de puntos grises por debajo del contorno de la curva, a diferencia del flujo laminar normal, donde el área por debajo del pico sistólico es clara (ventana).

Los criterios de análisis espectral más utilizados son los desarrollados por la Universidad de Washington y revisados posteriormente por diversos autores<sup>83, 84, 85</sup> que clasifican la arteria carótida interna en varios grupos : normal, estenosis entre el 1 % y 15 %, estenosis entre el 16 % al 30 %, estenosis entre el 31 % al 50 %, estenosis entre el 51 % al 70 %, estenosis entre el 71 % al 90 %, estenosis entre el 91 % al 100 %.

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

estenosis entre el 31% al 50 %, estenosis entre el 51 % al 79 %, estenosis entre el 80 % al 99 % y oclusiones. Tabla 2.

TIPO	ESTENOSIS	DESCRIPCIÓN
A	Normal	VS<120 cm/s, onda prácticamente lineal.
B	1-15 %	VS<120cm/s, mínimo ensanchamiento espectral en la desaceleración de la sístole.
C	16-49 %	VS<120cm/s, ensanchamiento espectral en toda la sístole.
D	50-79 %	Vs<120, marcado ensanchamiento espectral, VD<130cm/s.
D+	80-99 %	VS>120 y VD >130 cm/s.
E	100 %	Oclusión

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de la Universidad de Washington. VS: velocidad sistólica, VD: velocidad distólica.**



### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

En los últimos años se han introducido considerables avances en el sistema. La incorporación del **eco-Doppler color** permite obtener una imagen de relleno del vaso que conlleva una mejor visualización del contorno y morfología de la placa; así mismo, identifica más claramente que el duplex convencional, en las exploraciones de la bifurcación carotídea la zona divisoria entre el flujo anterógrado y el retrógrado. Facilita también la identificación de elongaciones arteriales, de irregularidades en las placas hipoecogénicas y la identificación de obliteraciones arteriales. Figura 8. El Power Doppler optimiza la señal Doppler incrementando la señal de relleno aunque se pierde información acerca de la velocidad y dirección del flujo. Figura 9. El Colour Velocity Imaging (CVI) permite establecer cálculos directos del flujo de un vaso de forma percutánea aunque su utilidad está aún en fase experimental.

La fiabilidad de este método depende fundamentalmente del explorador y una vez superada la curva de aprendizaje, la sensibilidad y especificidad puede llegar al 99% y 84 %<sup>86</sup> respectivamente, de tal forma que algunos autores<sup>87</sup> obvian la arteriografía para el diagnóstico de grupos concretos de distribuciones lesionales (sensibilidad y especificidad del 100 %). A este respecto, lo más importante sería que cada laboratorio tenga sus propios criterios validados en virtud de las variaciones inter-intraobservador inherentes a la técnica.

En cuanto a las limitaciones del eco-Doppler se dice que en aproximadamente un 10 % de los casos la exploración no puede realizarse de manera satisfactoria por distintos motivos siendo los más importantes:

## ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

las calcificaciones extensas, los bucles arteriales, los cuellos cortos, pacientes obesos o bifurcaciones carotídeas altas.

En estos casos y en los últimos tiempos <sup>88, 89</sup> se han incorporado al arsenal complementario productos de contraste para ecografía que mejoran la fiabilidad de las exploraciones llegando en casos determinados a no hacer necesaria la práctica de la arteriografía en casos de baja fiabilidad de la exploración basal como en el caso del diagnóstico de confirmación de oclusión carotídea<sup>90</sup>. Respecto al estudio morfológico de la placa se utilizan 2 criterios de naturaleza diferente: la ecodensidad de la placa y su estructura ecográfica. Ambas características se analizarán en el apartado correspondiente a estudio de la placa.

La última técnica no invasiva que utiliza ultrasonidos es el ***Doppler transcraneal*** que nos permite conocer el estado de la circulación colateral intracerebral y realizar estudios de reactividad vasomotora con CO<sub>2</sub> o acetazolamida para conocer la reserva hemodinámica cerebral pudiendo de esta manera una selección más fina del paciente de riesgo. También permite de manera indirecta el estudio de la morfología de la placa mediante la detección de microembolias.

Habitualmente en esta técnica se manejan 3 ventanas acústicas : la temporal, la transorbitaria y la suboccipital que permiten la insonación de la ACM, ACA, ACP, segmento intracraneal de la ACI y las arterias comunicantes en el caso de la ventana temporal, la arteria oftálmica y el sifón carotídeo en la ventana orbitaria y las arterias vertebrales y tronco basilar en la ventana suboccipital<sup>91</sup>. El papel desempeñado por el doppler transcraneal en el diagnóstico del ictus isquémico de origen carotídeo es fundamentalmente a través de la medición de la reserva hemodinámica cerebral aportando información tanto del mecanismo del ictus en pacientes

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

sintomáticos y valorando el riesgo de infarto por mecanismo hemodinámico en pacientes asintomáticos ante situaciones determinadas como pueden ser la hipotensión, la bradicardia o la deshidratación<sup>92</sup>.

Las aportaciones de esta exploración en la morfología de la placa serán analizadas en el apartado correspondiente .

### **1.2.3.2.2. ARTERIOGRAFÍA.**

#### **1.2.3.2.2.1. ANGIOGRAFÍA CONVENCIONAL.**

La *arteriografía* de TSA ha sido clásicamente el patrón de referencia del resto de exploraciones del segmento arterial que nos ocupa. De los 3 métodos empleados para la realización de esta técnica : la arteriografía convencional, la angiografía de sustracción digital intravenosa y la angiografía de sustracción digital intraarterial, es esta última la que obtiene mayor calidad en las imágenes y disminuye los riesgos intrínsecos de la exploración. Se considera el patrón de referencia en la medición del grado de estenosis.

Aporta datos en 3 sentidos :

*Diagnóstico funcional* Dada la anatomía de la circulación encefálica (sistemas de suplencia) la valoración global de la misma es de gran interés y permite planear de forma más adecuada la estrategia terapéutica.

*Diagnóstico de extensión:* La información abarca todo el territorio posible causante del cuadro patológico.

*Diagnóstico morfológico:* Aporta datos fundamentalmente sobre la presencia o ausencia de úlceras en la placa.

La arteriografía de TSA añade a la morbilidad derivada de la punción arterial (hematomas, pseudoaneurismas) y a la inyección de contraste radiográfico un

porcentaje no despreciable de complicaciones neurológicas que pueden llegar al 1.2 % del total de exploraciones. Figura 10.

#### **1.2.3.2.2. ANGIO-TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA (ANGIO-TC).**

El segundo método diagnóstico de este apartado lo constituye *la angiografía TC* cuya fiabilidad aún está por determinar puesto que son escasas las series comparativas que demuestren su utilidad<sup>93, 94</sup>. Si bien, detecta de manera precisa la presencia de calcio presenta menos resolución espacial que la arteriografía convencional y necesita gran cantidad de contraste no dando información de toda la extensión de la ACI.

#### **1.2.3.2.3. ANGIOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNETICA (ANGIO-RM).**

Otra técnica no invasiva con gran futuro en el diagnóstico de la patología que nos ocupa es la *resonancia magnética* que ofrece la posibilidad de estudios combinados de parénquima y vascularización cerebral. Desde su introducción en humanos en la década de los 80 su crecimiento ha sido vertiginoso y con la introducción de técnicas de angioresonancia magnética (ARM) el diagnóstico de la enfermedad arterial oclusiva tanto extra como intracraneal ha experimentado importantes avances.

En el estudio concreto de la bifurcación carotídea series comparativas publicadas<sup>95, 96</sup> han demostrados unos resultados altamente satisfactorios respecto al duplex y la arteriografía.

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

No obstante y dependiendo de la secuencia empleada la ARM tiene, en algunos casos, tendencia a sobrestimar el grado de estenosis<sup>97</sup> aunque difícilmente esta limitación cambia la estrategia terapéutica. En este sentido puede considerarse una técnica complementaria al ecodoppler de tal forma que la combinación de ambas complementarían el diagnóstico sin necesidad de realización de arteriografía en un gran número de pacientes. Presenta además una serie de ventajas frente a la arteriografía: no precisa cateterización arterial, no utiliza radiaciones ionizantes y no necesita el uso de contraste yodado.

### **1.2.3.3. ESTUDIO MORFOLÓGICO DE LA PLACA.**

#### **1.2.3.3.1. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.**

En el siglo XVIII Morgagni en su libro *Desedibus et causis morborum per anatomen indagatus* describió una forma característica de disecar y abrir los vasos sanguíneos que con algunas modificaciones continúa siendo el procedimiento más empleado en la actualidad para los estudios morfológicos de la íntima arterial afectada por la aterosclerosis. En 1932 Casper<sup>98</sup> realizó de forma sistemática la apertura longitudinal de la arteria y su extensión sobre un cartón para ser fijada en formalina dejando descubierta la íntima y permitiendo su estudio anatomopatológico. Desde 1956, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha organizado y dirigido varios grupos de expertos con el objetivo de obtener un método validado para la caracterización de la placa aterosclerótica: en 1958, Holman<sup>99</sup> definió 4 variedades de lesiones ateroscleróticas: estría lipídica, placa fibrosa, placa complicada y placa calcificada. Dos años más tarde el mismo autor<sup>100</sup> en el “Informe del Comité de Lesiones de la Sociedad Americana para el Estudio de Aterosclerosis” señaló que la calcificación de la placa era uno de los procesos que contribuía a su complicación por lo que se decidió reunir ambas características con la denominación de placa complicada. Desde entonces muchos y muy variados han sido los métodos utilizados para los estudios morfológicos: Giertsen<sup>101</sup> en 1960 describió “La confiabilidad de la gradación macroscópica de la aterosclerosis”; Robertson<sup>102</sup> en 1967 publicó “La patología geográfica de la aterosclerosis” y Sternby<sup>103</sup> en 1968 “La aterosclerosis en una población definida”, en 1976 Fernández-Britto propone el sistema aterométrico<sup>104</sup>, basado en variables reológicas, geométricas y hemodinámicas y utilizado en el estudio de la OMS Pathobiological Determinants of the Atherosclerosis in Youth (PDBAY)<sup>105</sup>.



### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

Se definen en general 3 tipos de lesiones según el aspecto macro y microscópico :

***Estría lipídica*** : estría o banda de color amarillo intenso que aparece en la endoarteria.

***Placa fibrosa*** : lesión aterosclerótica grado II: lesión blanquecina y dura que protuye a la luz arterial.

***Placa grave*** : lesión aterosclerótica grado III : placa que ha sufrido ruptura endotelial (ulceración), calcificación, hemorragia, trombosis, necrosis o abscesificación.

Se definen como ***placas elevadas*** todas las lesiones con protusión a la luz vascular, como son las placas fibrosas y las placas graves.

En general, las estrías lipídicas, presentes en edades tempranas (desde los 5 años), tienen su máximo desarrollo entre los 15 y los 24 años de edad. Las placas fibrosas comienzan su desarrollo lentamente durante la segunda década de la vida, progresando de manera continua durante la tercera y de forma más rápida durante la cuarta. Las placas graves son excepcionales antes de los 20 años y muy raras antes de los 30 años para aumentar su número a partir de la quinta década de la vida.

En 1995 la American Heart Association<sup>106</sup> amplía esta clasificación distinguiendo 6 tipos :

## ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

***Lesión aterosclerótica tipo I*** : Presencia de células espumosas en el espacio subendotelial que provoca engrosamiento de la íntima.

***Lesión aterosclerótica tipo II*** : Presencia de acúmulo de células espumosas que constituyen la estría grasa.

***Lesión aterosclerótica tipo III*** : Acúmulo aislado de lípidos extracelulares que producen soluciones de continuidad en la adherencia de las células musculares lisas.

***Lesión aterosclerótica tipo IV***: Acúmulo importante de lípidos extracelulares que se reúnen constituyendo el “*lipid core*”.

***Lesión aterosclerótica tipo V*** : Aparición de tejido conjuntivo fibroso junto con los lípidos extracelulares. Pueden ir acompañadas de calcificación o no. Serían las placas definidas previamente como fibrosas.

***Lesión aterosclerótica tipo VI*** : Presencia de ulceración, hemorragia intraplaca o trombo. Son las placas complicadas o graves de otras clasificaciones.

La posible significación clínica de la morfología de la placa de la bifurcación carotídea fue estudiada por primera vez por Imparato<sup>107</sup> y cols. en 1979 quienes comprobaron que el 80 % de los pacientes sintomáticos con estenosis severa de la ACI presentaban además hemorragia intraplaca dando un impulso importante a la teoría según la cual determinadas características del ateroma de la bifurcación carotídea (ulceración, hemorragia intraplaca) se relacionan con un aumento del número de eventos neurológicos. Siete años más tarde Fisher y Ojemann<sup>108</sup> estudiando la

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

correlación anatomopatológica y la presencia de clínica neurológica de 141 casos encuentran trombo mural en el 77 % de los enfermos con AIT y en el 21 % de los pacientes asintomáticos; respecto a la presencia de ulceración observaron que sólo estaba presente en el 21 % de los pacientes sin evento neurológico frente al 56 % de los pacientes con AIT.

Otros autores,<sup>109, 110, 111, 112</sup> que han analizado estos parámetros concluyen en términos generales que las placas complicadas o tipo VI se asocian con mayor frecuencia a la presencia de manifestaciones clínicas.

En la segunda mitad de la década de los 90 el estudio histológico de la placa complicada se ha completado con el estudio del componente celular de la misma en base a la teoría de que procesos inflamatorios mediados fundamentalmente por macrófagos y linfocitos T provocarían los fenómenos microscópicos de ulceración y hemorragia, es decir, producirían en definitiva la desestabilización de la placa con las posibles implicaciones clínicas que esto conlleva. A este respecto son pocas las series publicadas y con tamaño de muestras insuficiente<sup>113, 114</sup>.

Además del estudio anatomopatológico y sus consecuencias clínicas el estudio a nivel bioquímico y metabólico de los componentes de la placa aterosclerótica abrirá nuevas líneas de investigación.

#### **1.2.3.3.2. CARACTERIZACIÓN.**

Comprende el estudio de distintos parámetros morfológicos de la placa excluido su análisis histopatológico.

Se han propuesto distintos métodos, de los cuales el más utilizado en la actualidad es el análisis de la **imagen ecográfica en modo B** de alta resolución. La clasificación definida por Gray-Weale<sup>115</sup> es la más frecuentemente utilizada y divide la placa en 4 tipos: tipo 1, predominantemente ecolucente; tipo 2, principalmente ecolucente, pero con áreas ecogénicas; tipo 3, principalmente ecogénica, pero con áreas ecolucentes; y tipo 4, uniformemente ecogénica. Cuando se compara esta clasificación con la presencia o ausencia de clínica neurológica se ha visto relación entre pacientes sintomáticos y placas tipo 1 y 2, mientras que los asintomáticos tienen mayor prevalencia de placas tipo 3 y 4<sup>116, 117</sup>.

A parte del carácter eco o anecogénico, el eco-Doppler aporta información sobre la superficie de la placa, de tal forma que las que presentan una superficie irregular se asocian más con infartos cerebrales de origen embolígeno (placas ulceradas) mientras que las que presentan una superficie lisa estarían más relacionadas con infartos de características hemodinámicas<sup>118</sup>. No obstante, los resultados de fiabilidad son pobres, Sitzer<sup>119</sup> comparando la presencia de ulceración con las características patológicas postoperatorias encuentra una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del 33 %, 67 % y 46 % respectivamente.

Si bien se considera a la **arteriografía** como patrón oro en el diagnóstico del grado de estenosis esta técnica tiene un valor relativo bajo en la caracterización de la placa. La serie más amplia a este respecto es la del

## ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) donde se compara la ausencia o presencia de úlcera en la arteriografía y el estudio macróscopico de 500 placas obteniendo una sensibilidad y especificidad del 45,9 % y del 74,1 % respectivamente con un valor predictivo positivo para la identificación de úlcera del 71,8 %<sup>120</sup>. Resultados similares han sido recogidos por Edwards y cols quienes aportan una fiabilidad para el diagnóstico de úlcera del 60 %<sup>121</sup>.

Otras técnicas donde se ha buscado capacidad resolutive en este sentido son la **Angio-tomografía computarizada**<sup>122</sup> y la **Angio-resonancia**<sup>123</sup>. Se dispone de series muy cortas y por tanto los resultados son muy poco concluyentes.

Una técnica indirecta, con grandes perspectivas de futuro, en el estudio de la morfología de la placa es el **Doppler transcraneal** (DTC) en base a su capacidad para detectar microembolias cerebrales (MES) que podrían traducir la presencia de una placa carotídea complicada o inestable.

Las microembolias detectadas mediante DTC son señales transitorias (duración inferior a 300 milisegundos), con una intensidad de la señal al menos 3 dB superior a la del flujo sanguíneo, unidireccionales en el espectro Doppler y que presentan un sonido característico tipo “snap”<sup>124</sup>. El significado clínico de las MES aún está por definir: se han detectado en pacientes con estenosis carotídea, estenosis intracraneales, prótesis valvulares cardíacas, fibrilación auricular, ictus agudo, durante la tromboendarterectomía carotídea y en pacientes sometidos a cirugía extracorpórea<sup>125, 126, 127, 128</sup>. Existe además una gran variabilidad de resultados según las distintas series publicadas: en estenosis carotídea del 20 % al 90 % en pacientes sintomáticos, en estenosis intracraneales hasta en el 12 % de los pacientes estudiados, en pacientes portadores de prótesis

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

valvulares cardíacas entre el 25-100 %, en fibrilación auricular la incidencia se sitúa entre el 5 y el 30 %<sup>129</sup>. La diferente sensibilidad de los aparatos utilizados, las diferencias de interpretación entre los observadores y los tiempos distintos de monitorización podrían explicar esta variabilidad en los resultados.

En la patología carotídea diversos autores han hallado relación entre la presencia de MES y estenosis carotídea con resultados variables según la serie: 23,5 % para estenosis > 70 % y 3,4 % para estenosis 50-70 %<sup>130</sup>, 42,2 % y 17,9 % para los mismos parámetros<sup>131</sup>. Así mismo, se ha propuesto una mayor asociación entre presencia de MES y estenosis carotídea sintomática. Hasta la fecha todas las señales detectadas han sido clínicamente silentes aunque se ha comunicado un caso de detección de múltiples microembolias coincidente con compresión carotídea y aparición de hemiparesia contralateral<sup>132</sup>.

Son más escasos los estudios que correlacionan la presencia de MES y la morfología de la placa carotídea : Siebler y cols en 1994 estudia la relación entre la presencia de microembolias y los hallazgos anatomopatológicos en 40 especímenes procedentes de cirugía carotídea encontrando una relación altamente significativa entre MES y ulceración<sup>133</sup>.

Cabe esperar que la mejoría técnica de los sistemas de DTC disminuya cada vez más la diferencias entre los distintos grupos y que esta exploración nos aporte datos paraclínicos de evidencia de placa carotídea inestable.

## **1.2.4 TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN.**

### **1.2.4.1. PREVENCIÓN PRIMARIA.**

Comprende aquellas medidas dirigidas al control de los factores de riesgo modificables en los individuos que no han presentado manifestaciones clínicas de aterosclerosis. La corrección de dichos factores pasa por un cambio de estilo de vida, dieta correcta y tratamiento farmacológico adecuado. Es esencial el control de la presión arterial con medidas higiénico-dietéticas: pérdida de peso, reducción en el consumo de cloruro sódico, reducción en el consumo de alcohol y realización periódica de ejercicio físico; así mismo, y en caso de no ser éstas suficientes para conseguir cifras tensionales adecuadas, es aconsejable el uso de medicamentos para su control. El abandono del hábito tabáquico y el control de la hiperlipemia, mediante medidas conservadoras o bien con fármacos hipolipemiantes, constituyen otros dos objetivos importantes en la prevención primaria.

Datos procedentes del Physicians Health Study<sup>134,135</sup> que valora la eficacia del ácido acetilsalicílico en la prevención de eventos cardiovasculares en individuos sin síntomas previos indican que el uso indiscriminado de aspirina no resulta ideal, siendo aconsejable el uso de antiagregantes plaquetarios sólo en poblaciones de alto riesgo.

#### **1.2.4.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA.**

##### **1.2.4.2.1. TRATAMIENTO MÉDICO.**

Los fármacos más utilizados en la prevención secundaria del ictus cerebral son los **antiagregantes plaquetarios**, ya que la agregación de estas células tiene una implicación importante tanto en la formación de trombos oclusivos o subocclusivos, como en el inicio y evolución de las lesiones ateroscleróticas. Existen varios grupos de fármacos antiagregantes, citaremos los más utilizados en la patología que nos ocupa.

La **aspirina** es el más popular y su actividad se basa en la inhibición de la ciclooxigenasa tanto plaquetaria como endotelial con la consiguiente disminución de la síntesis de prostaglandinas, tromboxano A2 (proagregante plaquetario y vasoconstrictor) y prostaciclina (antiagregante plaquetario y vasodilatador). Con dosis entre 300-325 mg se consigue inhibir más la ciclooxigenasa plaquetaria que la endotelial por lo que disminuye la síntesis de tromboxano endotelial, pero no la de prostaciclina, disminuyendo por tanto la vasoconstricción y la agregación mediada por el tromboxano A2.

Se han llevado a cabo diversos estudios aleatorizados que comparan aspirina con placebo para la prevención de ictus en pacientes con AIT, ictus menor e infarto cerebral. El primero de ellos fue publicado en 1977 por Fields y colaboradores<sup>136</sup>: la aspirina resultó ser beneficiosa en la prevención de muerte, infarto cerebral y AITs a los 24 meses de seguimiento. Un año más tarde el Canadian Cooperative Study<sup>137</sup> tras aleatorizar a 585 pacientes para aspirina y sulfapirazona obtuvo a los 57 meses de seguimiento que la aspirina (650 mg/día) reduce el riesgo de muerte, ictus o AITs de repetición en un 19 % frente a sulfapirazona con la que no se obtuvo ningún beneficio.



### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

En 1983, se publicó el multicéntrico francés (AICLA)<sup>138</sup> donde 600 pacientes fueron aleatorizados para aspirina (990 mg/día), placebo, o aspirina (990mg/día) más dipiridamol (inhibidor de la fosfodiesterasa). La aspirina aislada y la aspirina asociada a dipiridamol producen un beneficio frente al placebo de reducción de ictus del 10.5 % y 18 % respectivamente. El American-Canadian Cooperative Study<sup>139</sup> estudia 819 pacientes con aspirina (1300 mg/día) o con aspirina (1300 mg/día) más dipiridamol. No se encontraron diferencias entre los dos grupos. En 1987, el Swedish Cooperative Study<sup>140</sup> compara aspirina (1500mg/día) con placebo en 505 pacientes: tras un seguimiento de 2 años no hubo diferencias en la reducción de ictus o muerte entre los 2 grupos.

Existe controversia a la hora de definir la dosis óptima de aspirina. Los estudios citados más arriba utilizan dosis altas de la misma, paralelamente se han llevado a cabo otros estudios con distintas dosis de este fármaco en un intento de definir la dosis mínima necesaria. El Dutch TIA trial<sup>141</sup> aleatoriza 3131 pacientes con AIT o ictus menor a 283 mg/día y 30mg/día no encontrando diferencias entre los 2 grupos en la incidencia de ictus. El SALT(Swedish Aspirin Low-dose Trial)<sup>142</sup> encuentra una diferencia significativa entre dosis bajas de aspirina (75mg/día) y placebo. El UK-TIA (United Kingdom Transient Ischemic Attack)<sup>143</sup> compara dosis media de aspirina (300 mg/día) con altas dosis (1200 mg/día) siendo ambas eficaces en la disminución del riesgo de ictus y observándose un 5 % de complicaciones hemorrágicas en el grupo de altas dosis frente al 3 % del otro grupo. A falta de datos concretos sobre cuál debe ser la dosis óptima de este fármaco la mayor parte de los clínicos utilizan dosis de 325 mg/día<sup>144</sup>.

El ***trifusal***, relacionado estructuralmente con los salicilatos, inhibe la ciclooxigena plaquetaria y la fosfodiesterasa del AMP cíclico, pero no tiene

## ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

efecto sobre la síntesis de la prostaciclina (a diferencia de la aspirina) ni sobre el tiempo de sangría, lo que hace que esté más indicado en períodos pre y postoperatorios<sup>145</sup>.

La ***ticlopidina*** bloquea el receptor de membrana de ADP e inactiva todos los procesos dependientes de él. El estudio TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study)<sup>146</sup> compara 3069 pacientes con AIT o ictus menor tratados con aspirina y ticlopidina y encuentra que la reducción absoluta del riesgo de ictus es sólo de un 1 % /año comparado con aspirina a los 3 años. El CATS (Canadian American Ticlopidine Study)<sup>147</sup> aleatoriza 1053 pacientes a ticlopidina y placebo, a los 2 años, la ticlopidina produce una reducción del riesgo relativo de ictus del 30 %. El tratamiento con este fármaco se asocia con un riesgo aumentado de efectos adversos, en particular la neutropenia severa en un 0,8 % por lo que precisa monitorización sanguínea regular.

El ***clopidogrel*** inhibe la fijación del ADP a sus receptores de membrana por lo que se alteran todos los procesos dependientes de la activación del ADP. Los resultados del estudio CAPRIE fueron publicados en 1996<sup>148</sup>, se aleatorizan 19.185 pacientes para aspirina (325 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día). La reducción del riesgo de eventos cardiovasculares fue del 8,7 %. En el subgrupo de eventos neurológicos no hubo diferencias significativas entre los dos fármacos.

Otro grupo de fármacos antitrombóticos son los ***anticoagulantes orales*** utilizados sobre todo en el ictus isquémico de origen cardioembólico. En la patología estenosante de la ACI sólo se utilizan si no hay respuesta al tratamiento antiagregante, de forma empírica y nunca más de 3 meses.

#### **1.2.4.2.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

En 1803, David Fleming un cirujano naval del buque de guerra británico H.S. Tonnant realizó la primera ligadura de arteria carótida en un marinero; dos años más tarde, Sir Astley Cooper fue el primero en ligar la arteria carótida por un aneurisma y anotó la posible relación entre la ligadura de la misma y los ataques de apoplejía. En 1951, en Buenos Aires, Carrea, Molins y Murphy efectuaron la primera reconstrucción de la arteria carótida realizando la resección del segmento estenosado de la misma y una trasposición de la carótida externa a la arteria carótida interna distal mediante anastomosis de extremo a extremo. Dos años más tarde, en el Hospital Montefiore, Strully llevó a cabo una endarterectomía carotídea y aunque no pudo obtener un flujo retrógrado desde la ACI, ligó el vaso para evitar una posible embolia. El 7 de agosto de 1953 Michael DeBakey llevó a cabo con éxito la primera tromboendarterectomía carotídea tal y como hoy la conocemos, en una paciente con síntomas claros de apoplejía y oclusión de la carótida interna. En 1954, en el St Mary's Hospital de Londres, Eascott y Rob realizaron una reconstrucción carotídea en una mujer de 66 años que había presentado un AIT múltiple utilizando la hipotermia como mecanismo de protección cerebral, la paciente vivió hasta los 86 años. En 1956, Cooley introdujo el uso del shunt y en 1960 Crawford describió el uso de la presión arterial como indicador de la perfusión cerebral<sup>149</sup>. En la actualidad la endarterectomía de la arteria carótida interna (TEA carotídea) es una de las intervenciones practicadas más a menudo por los cirujanos vasculares, realizándose más de 150.000 TEAs carotídeas en 1998 en EEUU.

#### **1.2.4.2.2.1. TÉCNICA QUIRÚRGICA**

Las intervenciones de la bifurcación carotídea pueden realizarse con anestesia general o con bloqueo loco-regional. Las ventajas de la primera son básicamente tres: el anestesiólogo tiene mayor control sobre la vía aérea, se pueden utilizar fármacos que aumentan el FSC y disminuyen el metabolismo del córtex y resulta más cómodo tanto para el paciente como para el cirujano. La mayor ventaja del bloqueo cervical es la monitorización de posibles déficits neurológicos durante las maniobras quirúrgicas. Un aspecto importante en la TEA carotídea es la posición del paciente: debe estar con el cuello hiperextendido y con la cabeza ladeada hacia el lado opuesto de la ACI a intervenir. Para la exposición de la bifurcación carotídea se realiza una incisión paralela al borde anterior del músculo esternocleidomastoideo siguiendo una línea imaginaria que une la apófisis mastoides y la articulación esternoclavicular. La lesión del nervio auricular mayor situado en la parte superior de la incisión produciría molestias parestésicas en la región laterocervical y lóbulo de la oreja. Continuando la disección por planos, se debe seccionar el platisma del cuello e ir a localizar la fascia existente entre el esternocleidomastoideo y la tráquea, siendo necesario habitualmente la ligadura del tronco venoso facial que atraviesa el campo quirúrgico en dirección medio-lateral. Una vez localizada la bifurcación carotídea se realiza disección proximal y distal para la individualización de la carótida primitiva, carótida externa y primeras colaterales y carótida interna. Es importante evitar la lesión de los nervios vago, situado posterolateralmente a la arteria carótida, e hipogloso que atraviesa distalmente la carótida interna y externa. En algunos casos para mejor visualización y control de la carótida distal se puede seccionar el asa

## ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

descendente de hipogloso y el músculo digástrico en su tendón intermedio pudiendo alcanzar de esta forma la parte de carótida interna que no está afectada por el ateroma<sup>150</sup>. Una vez aislados los segmentos proximal y distal se procede a la heparinización sistémica. La endarterectomía puede realizarse con diversas técnicas :

***Endarterectomía clásica:*** Se realiza una arteriotomía longitudinal, extendiéndose proximal y distalmente unos pocos milímetros más allá del final de la placa, se localiza un plano de clivaje entre la lesión intimal y la túnica media y se procede a la endarterectomía que siguiendo el plano adecuado conduce a una porción distal que termina estrechándose hasta llegar a pared sana. La reconstrucción de la arteriotomía puede hacerse con sutura directa o más frecuentemente interponiendo un parche bien de material autólogo (vena safena, habitualmente), bien de material sintético (politetrafluoroetileno, dacron). Figuras 11,12, 13 y 14.

***Endarterectomía por eversión :*** Se efectúa un corte oblicuo en el origen de la ACI y se procede a la endarterectomía en su porción proximal, posteriormente ésta se evierte y se procede a completar la TEA de las arterias carótidas interna, externa y común. La reconstrucción se lleva a cabo mediante implante de la ACI en ACP.

***By-pass carotídeo :*** se realizan dos incisiones en la pared anterolateral de ACI y ACP y se procede a la realización de las dos anastomosis. El material utilizado suele ser vena safena o politetrafluoroetileno.

La elección de una u otra técnica depende fundamentalmente de las preferencias del cirujano o de las limitaciones técnicas que pueden surgir

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

durante la intervención. Es esencial una hemostasia cuidadosa al finalizar la intervención ya que el espacio antómico del cuello está restringido por tractos fibrosos y una hemorragia a este nivel puede tener un desenlace fatal.

### **1.2.4.2.3. ELECCIÓN DEL MEJOR TRATAMIENTO**

Múltiples estudios multicéntricos han intentado definir cuál es el mejor tratamiento (médico o quirúrgico) en la estenosis de la ACI tanto en enfermos con antecedente de clínica neurológica como en enfermos asintomáticos. A continuación se detallan los más importantes.

#### **1.2.4.2.3.1. ESTUDIOS EN PACIENTES SINTOMÁTICOS**

El primero de ellos, prospectivo y aleatorizado, se inició en 1959: The Joint Study of Extracranial Arterial Occlusion<sup>151</sup> y comparaba 621 pacientes tratados con cirugía y 604 con la mejor terapia médica (no necesariamente antiagregantes): a los 43 meses de seguimiento la tasa de supervivencia fue del 80 % para el grupo quirúrgico y del 50 % en el grupo de tratamiento médico. Hubo además diferencias significativas en la tasa de AIT siendo superior en los enfermos con terapia farmacológica.

Los 3 estudios más difundidos sobre sintomáticos fueron iniciados en 1991: The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)<sup>5</sup>, The European Carotid Surgery Trial (ECST)<sup>6</sup> y Veterans Affairs Symptomatic Trial (VAST)<sup>152</sup>.

El North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial<sup>153, 154, 155, 156</sup> fue realizado en más de 50 centros de Canadá y EEUU estratificando a los pacientes en estenosis del 30 al 69 % y del 70 al 99%. La morbimortalidad de cada centro incluido fue certificada y debían ser igual o menor del 5 %. Los pacientes incluidos habían tenido un AIT o ictus menor en los 3 meses previos. El tratamiento médico consistía en control de factores de riesgo y 1300 mg/día de aspirina. En el subgrupo de estenosis del 70-99 %, 328 pacientes se operaron y 331 formaron parte del grupo médico. Tras sólo 18

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

meses de seguimiento, dado el alto porcentaje de ictus homolateral en el grupo de tratamiento médico, se paró la inclusión de pacientes en este subgrupo y se recomendó a los enfermos tratados con aspirina la necesidad de la endarterectomía carotídea. En el grupo de estenosis moderadas (50-70 %) aleatoriamente 1108 enfermos fueron intervenidos y 1118 tratados con 1300 mg/día de aspirina. El tiempo medio de seguimiento fue de 5 años y los eventos investigados fueron ictus ipsilateral a la carótida intervenida. La tasa quinquenal de ictus fue del 15.7 % para la cirugía y del 22,2 % para el grupo médico, o sea, es necesario realizar 15 TEAs carotídeas para prevenir un ictus en 5 años. Para las estenosis inferiores al 50 % la tasa de ictus ipsilateral fue del 14.9 % para los enfermos operados y del 18.7 % para los enfermos del grupo médico. En resumen, los pacientes sintomáticos con estenosis superiores al 70 % se benefician más de la endarterectomía carotídea que del tratamiento médico y los efectos van más allá de los 8 años.

Los pacientes con estenosis inferiores al 50 % no se benefician del tratamiento quirúrgico. El subgrupo con estenosis entre el 50 y el 70 % deben ser considerados en el contexto de los factores de riesgo y la tasa de complicaciones del cirujano, siendo mayor el beneficio en pacientes varones, no diabéticos y con síntomas cerebrales recientes.

En el estudio europeo European Carotid Surgery Trial (ESCT)<sup>157, 158</sup> un total de 2518 pacientes con ictus menor, AIT o infarto retiniano en los últimos 6 meses fueron aleatorizados a tratamiento quirúrgico y a tratamiento médico.

En el grupo de estenosis del 70-99 % a los 3 años de seguimiento el riesgo de ictus ipsilateral fue del 2.8 % en el grupo quirúrgico frente al 16.8 % del grupo médico. Las estenosis del 0-29 % no se benefician más del tratamiento quirúrgico que del antiagregante. En el grupo de estenosis



### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

moderadas (30-69 %), en un estudio preliminar, parece que no hay beneficio superior en el grupo de enfermos sometidos a endarterectomía carotídea. En Junio de 1999 los autores de ESCT <sup>159</sup> se plantean que no todos los pacientes con estenosis entre 70 y 99 % y sintomatología reciente se benefician de la cirugía : el riesgo de ictus a los 3 años de seguimiento en el grupo de enfermos tratados médicamente es sólo del 20 % por lo que consideran que la endarterectomía carotídea beneficiaría sólo a los pacientes con un alto riesgo de ictus que realizan tratamiento médico o a los pacientes con bajo riesgo de ictus peroperatorio. Desarrollan dos escalas de riesgo para tratamiento médico y quirúrgico con siete factores pronósticos independientes y concluyen que la TEA carotídea es beneficiosa en sólo el 16 % de los casos por lo que consideran necesaria una escala de riesgo validada lo que permitiría aquilatar más las indicaciones de uno u otro tratamiento.

Existen entre los 2 estudios comentados más arriba tres diferencias metodológicas, a saber: el tiempo de aparición del evento ( 120 dias en NASCET y 6 meses en ESCT), en el estudio europeo el tratamiento médico no está especificado por los investigadores, y sobre todo, la diferencia que más puede influir en los resultados: la cuantificación del grado de estenosis ; en ambos se utiliza la arteriografía como método diagnóstico, pero las diferencias del método de medida de la misma hace que alrededor de 350 pacientes que fueron clasificados como “menores “del 70 % en NASCET se incluyan como estenosis “severas” en ESCT.

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

En el estudio de Veteranos<sup>156</sup> el número de pacientes incluidos fue menor : 189. Tras un seguimiento de 11.9 meses el riesgo de evento neurológico para el grupo quirúrgico fue del 7.7 % comparado con el médico : 19.4 %.

#### **1.2.4.2.3.2. ESTUDIOS EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS.**

Los resultados del primer estudio controlado y aleatorizado de endarterectomía carotídea en pacientes asintomáticos fueron publicados en 1991 y corresponden al CASANOVA<sup>160</sup> (Carotid Surgery versus Medical Therapy in Asymptomatic Carotid Stenosis Study Group) que estudia 410 pacientes con estenosis carotídea asintomática entre 50-90 % de los que 204 recibían tratamiento con aspirina y 204 eran operados y recibían aspirina postoperatoriamente. El seguimiento mínimo fue de 3 años. Los objetivos finales a valorar eran ictus y muerte. En el diseño del estudio existían demasiados subgrupos y a pesar de un gran número de controles los resultados no fueron concluyentes y los organizadores llegaron a la conclusión de que se precisarían 2000 pacientes para detectar una reducción del 25 % del riesgo de ictus.

En 1992 fueron publicados los resultados del estudio llevado a cabo en la clínica MAYO ( MACE: The Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy)<sup>161</sup>. Los pacientes presentaban estenosis entre el 50-99 % y no habían presentado clínica neurológica. La mitad de los enfermos fueron operados, sin embargo, al resto no se les permitió la toma de aspirina.

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

Se calculó que deberían ser incluidos 945 enfermos para poder determinar la superioridad de la TEA carotídea, pero después del paciente 71 el estudio se interrumpió: 4 pacientes sufrieron IAM mientras esperaban la intervención y otros 2 en el postoperatorio. Justo antes de la publicación del MACE se demostró que la aspirina era beneficiosa en la reducción del riesgo tanto de ictus como de muerte por IAM por lo que cualquier estudio posterior debería incluir, por razones éticas, tratamiento antiagregante a todos los enfermos.

Un total de 444 hombres con estenosis carotídea superior al 50 % y asintomáticos desde el punto de vista neurológico fueron incluidos en el multicéntrico de asintomáticos del Departamento de Veteranos(VA: Veterans' Administration Asymptomatic trial )<sup>162</sup>. Los resultados fueron publicados en 1993 y los objetivos finales a valorar fueron AITs, ictus o muerte. El seguimiento medio fue de 43 meses. A todos los enfermos se les administraba 1300 mg de aspirina al día y de estos 211 fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. En los resultados hubo una reducción significativa global de AITs e ictus y de AITs e ictus ipsilaterales a favor de la cirugía.

El estudio controlado y aleatorizado más extenso realizado en enfermos asintomáticos es el ACAS : Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study<sup>163</sup> La inclusión de pacientes comenzó en 1987 y fue completada en 1992, los resultados fueron publicados en 1994. Se incluían pacientes con estenosis superior al 60 % que no tenían antecedentes de episodio ictal. El seguimiento se realizó en 1662 enfermos que habían sido tratados con aspirina a dosis de 325 mg /día o bien con aspirina y cirugía. Los objetivos finales eran valorar el ictus o la muerte. La incidencia de evento neurológico homolateral en el grupo de enfermos quirúrgicos fue del 8 % frente al 20.6 % en el grupo médico. En el subgrupo de enfermos con estenosis del 80-90 %

no había suficientes pacientes por lo que el poder estadístico no fue suficiente para extraer conclusiones fiables. Según los autores del mismo es necesario realizar 85 TEAs carotídeas para prevenir 1 ictus en un año.

El ACST (Asymptomatic Carotid Stenosis Trial)<sup>164</sup> iniciado en 1993, con más de 200 centros colaboradores y basado en el principio de incertidumbre está actualmente en curso.

#### **1.2.4.2.4. TRATAMIENTO ENDOVASCULAR.**

En los últimos años se ha suscitado una gran controversia sobre el papel de la angioplastia transluminal percutánea (ATP) en el territorio carotídeo. En 1981 Mathies<sup>165</sup>, en Alemania, realiza la primera ATP en estenosis de bifurcación carotídea por patología aterosclerótica; desde entonces las distintas publicaciones a cerca de este tema presentan algunos problemas metodológicos por lo que los resultados de esta técnica en el territorio que nos ocupa están pendientes de clarificar. La serie más extensa corresponde a Theron<sup>166</sup> que en 1996 comunica 174 ATPs carotídeas con una morbimortalidad del 4.6%. Dietrich<sup>167</sup> en el mismo año y sobre 83 casos presenta una morbimortalidad del 9.6 %. El análisis de los datos es difícil por varias razones : en primer lugar, en algunos trabajos los procedimientos descritos representan sólo una parte del total de ATP realizadas en varios sectores, en algunas series se recogen pacientes sintomáticos y en otros casos que no han presentado evento neurológico, la técnica no está estandarizada; y además se utilizan endoprótesis de distintas manufacturas. Por otro lado, los criterios de exclusión son variables: algunos investigadores eliminan pacientes con placas calcificadas o ulceradas<sup>168</sup>, o sólo incluyen aquellos con alto riesgo para la cirugía convencional.

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

En ocasiones, las complicaciones neurológicas centrales se describen de manera poco clara y finalmente ninguna de las publicaciones presenta seguimiento a largo plazo.

Uno de los mayores inconvenientes de esta técnica sería la estenosis residual o recurrente Touho<sup>169</sup> comunica un 38 % de reestenosis en 13 angioplastias carotídeas a las que se realiza seguimiento con arteriografía. En una serie de 44 procedimientos llevados a cabo por Munari<sup>170</sup> y colaboradores la tasa de reestenosis fue del 16 %. Theron<sup>175</sup> describe 18 reestenosis en 119 casos (15 %) antes del uso rutinario de la endoprótesis y 4 en 93 casos después de su introducción sistemática.

En un intento de disminuir la tasa de morbilidad neurológica se han introducido mecanismos de protección cerebral y por el momento el óptimo aún está por determinar. Theron<sup>171</sup> recomienda la colocación de un cateter con un balón inflado en la carótida interna distal. Kachel<sup>172</sup> y Touho<sup>173</sup> colocan el balón en la carótida primitiva y otros autores<sup>175, 176, 173</sup> recomiendan el uso sistemático de endoprótesis para prevenir embolizaciones.

Se están llevando a cabo estudios multicéntricos sobre este procedimiento, pero sólo disponemos de datos preliminares. El estudio CAVATAS ( Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study ) comenzó en Gran Bretaña en 1992, aunque los resultados de este estudio no han sido publicados ha sido blanco de múltiples críticas<sup>174, 175</sup>. El NACPTAR (North American Cerebral Percutaneous Transluminal Angioplasty Register) analiza prospectivamente los resultados de la angioplastica carotídea en pacientes con contraindicaciones para la cirugía. En 113 procedimientos realizados hubo : 2 exitus secundarios a ictus, 8 ictus no letales y 4 AIT, lo que supone una morbimortalidad del 9.8 %<sup>176</sup>.

### ***Ictus isquémico carotídeo de etiología aterotrombótica***

---

Actualmente se están llevando a cabo 3 estudios multicéntricos aleatorizados: uno europeo( Carotid Artery Stenting versus Carotid Endarterectomy Trial, CASCT<sup>177</sup>) y dos norteamericanos ( Carotid Artery Stenting versus Endarterectomy Trial, CASET<sup>178</sup> y Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial, CREST<sup>179</sup>). Es previsible que los resultados de todos ellos contribuirán a clarificar tanto las indicaciones como las complicaciones de esta técnica novedosa y que quizás constituya una buena alternativa a la cirugía clásica.

En resumen y en términos generales, el efecto beneficioso de la endarterectomía carotídea en pacientes que han tenido un AIT o un ictus no incapacitante en los 6 meses anteriores con una estenosis carotídea homolateral entre el 70 y el 99 % es una de las estrategias de prevención de ictus establecidas. Para aquellos pacientes con el mismo grado de estenosis que no han presentado clínica neurológica se ha de indicar cirugía carotídea como el mejor tratamiento siempre y cuando no presenten una enfermedad cardíaca concomitante grave, tengan una esperanza de vida razonable (de al menos 5 años) y la morbimortalidad de equipo quirúrgico sea inferior al 3 %. En el resto de los casos parece que el tratamiento óptimo lo constituyen los antiagregantes.

## **2. OBJETIVOS**

---

Las investigaciones sobre biología molecular de las lesiones ateroscleróticas durante los últimos veinte años, han demostrado que, en esencia, se trata de procesos de adhesión celular, regulados por el endotelio vascular. Las primeras etapas incluyen el acúmulo de lípidos y lipoproteínas a nivel subendotelial como consecuencia de un aumento de permeabilidad del endotelio a estas sustancias. Este proceso va seguido de la adhesión y penetración de monocitos y linfocitos T circulantes guiados por estímulos quimiotácticos. En presencia de lipoproteínas de baja densidad oxidadas, los monocitos, a través de los receptores scavenger, captan partículas de las lipoproteínas modificadas y se transforman en células espumosas. El acúmulo de las mismas en la íntima arterial da origen a la estría grasa, primera lesión identificable de la aterosclerosis. La perpetuación en el tiempo de estas condiciones, conduce a la proliferación de las células musculares lisas y el tejido conectivo adyacente con la consiguiente protusión de la placa aterosclerótica en la luz vascular, constituyendo la placa fibrosa. La interacción entre las células musculares lisas, las células endoteliales, los macrófagos y los linfocitos T puede provocar en último término la ulceración y formación de hemorragias intraplaca que constituyen, básicamente, la placa complicada.

La teoría de la aterogénesis basada en la respuesta al daño endotelial, propuesta por R. Ross<sup>68</sup>, ha evolucionado hasta considerar a la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria<sup>180</sup> en la que estarían implicados los mecanismos de inmunidad celular tanto en el origen como en el desarrollo de la misma, esto constituye, en esencia, la teoría inmunológica de la aterogénesis, punto clave de las investigaciones llevadas a cabo sobre este tema durante los dos últimos años.



La estenosis de la arteria carótida interna provocada por la aterosclerosis constituye la causa más frecuente de ictus isquémico en nuestro medio; el estudio tanto de la morfología de la placa aterosclerótica a este nivel, como de los tipos celulares que determinan la misma nos ayudará no sólo a comprender la patogenia de la aterosclerosis, sino que contribuirá a realizar un manejo diagnóstico y terapéutico individualizado en los pacientes con esta patología lo que redundará en una mejor calidad de nuestra asistencia en cada caso.

Con la finalidad de profundizar en el conocimiento de los mecanismos biológicos que tienen lugar en la placa aterosclerótica y sus implicaciones en la aparición del ictus isquémico la presente tesis doctoral plantea dos trabajos, por un lado, la determinación de la morfología e inmunocitoquímica de la placa carotídea y su relación con el ictus isquémico y, por otro, valorar el papel del Doppler transcraneal en la estenosis carotídea de origen aterosclerótico. Los objetivos de la misma son los siguientes:

1. Establecer la relación entre las características morfológicas de la placa ateromatosa carotídea y la presencia de eventos neurológicos.
2. Determinar la relación entre las células implicadas en la inmunidad celular (macrófagos, linfocitos T y linfocitos T activados) y la morfología de la placa ateromatosa carotídea, así como su relación con la presencia o no de clínica neurológica.
3. Valorar la contribución del Doppler transcraneal en la detección de la placa carotídea complicada.

### ***3. PACIENTES Y MÉTODOS.***

---

### **3.1 POBLACIÓN.**

La población a estudio está constituida por un grupo de pacientes a los que se les realizó cirugía carotídea por estenosis de la arteria carótida interna en el Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona durante el periodo comprendido entre Febrero de 1998 y Mayo de 1999.

- 1) La inclusión en el estudio se hizo de manera prospectiva y consecutiva.
  
- 2) Durante este periodo el total de pacientes ingresados para la realización de dicha cirugía fue de 122 casos.
  
- 3) Se desestimaron 20 casos: en 6 pacientes existía contraindicación para la cirugía por elevado riesgo quirúrgico, 3 presentaron clínica de cardiopatía isquémica (2 angor, 1 infarto agudo de miocardio ) en el preoperatorio y en 11 casos , si bien entraron inicialmente en el protocolo el procesamiento de los especímenes carotídeos fue inadecuado por lo que fueron excluidos del estudio.
  
- 4) La población, por tanto, objeto del trabajo referente al estudio de la morfología e inmunocitología de la placa carotídea está constituida por 102 pacientes.
  
- 5) En un subgrupo de 38 pacientes consecutivos, además de la inclusión en el protocolo general, se realizó un estudio preoperatorio con Doppler transcraneal con monitorización bilateral de la arteria cerebral media para la determinación de microembolas cerebrales. Esta subpoblación fue analizada para la valoración de la utilidad del Doppler transcraneal en la patología estenosante de la ACI.

### **3.1.1 SELECCIÓN DE PACIENTES.**

#### **3.1.1.1. INDICACIÓN DE CIRUGÍA CAROTÍDEA.**

La indicación de cirugía carotídea del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular y de la Unidad de Isquemia Cerebrovascular del Servicio de Neurología del Hospital Vall d'Hebron, basadas en los resultados de los estudios más significativos (NASCET<sup>5</sup>, ESCT<sup>6</sup> y ACAS<sup>163</sup>) son las siguientes:

- Pacientes asintomáticos desde el punto de vista neurológico con estenosis carotídea superior al 70 %. Este grupo está formado por 48 casos (47.1%).
  
- Pacientes con antecedente de clínica neurológica (durante un periodo inferior a 120 días) con el mismo grado de estenosis carotídea. Forman parte de este grupo 61 enfermos (59.8%).
  
- Pacientes con oclusión de una carótida y estenosis del 50-70 % de la carótida contralateral con clínica neurológica recurrente a pesar del tratamiento antiagregante plaquetario. La muestra es de 3 casos (2.9%).

#### **3.1.1.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA**

La intervención se practicó en 101 casos bajo anestesia general y en 1 con anestesia locoregional. En todos los casos la técnica quirúrgica empleada ha sido la tromboendarterectomía clásica, con heparinización sistémica.

El cierre de la arteriotomía se realizó con parche de vena safena en 91 (89.2 %), con parche de Dacron en 3 casos (2.9 %) y mediante sutura directa en 5 (4.9 %) . En tres casos (2.9 %), en los que no fue posible el cierre de la arteriotomía por cualquiera de las técnicas anteriores, se realizó un by-pass con vena safena en 1 caso y con politetrafluoroetileno en 2.

### **3.2. PLAN DE TRABAJO.**

El protocolo de actuación que hemos seguido para el estudio morfológico e inmunohistoquímico de la placa carotídea ( objetivos 1 y 2) ha sido el siguiente:

1. Recogida de variables clínicas.
2. Estudio vascular.
3. Estudio de parénquima cerebral.
4. Realización de cirugía carotídea.
5. Estudio macroscópico de la placa.
6. Estudio microscópico de la placa.
7. Estudio inmunohistoquímico de la placa.
8. Análisis estadístico de los datos.

En la valoración de la fiabilidad del Doppler transcraneal (objetivo 3) el protocolo incluye además la exploración mediante esta técnica:

1. Recogida de variables clínicas.
2. Estudio vascular.
3. Estudio de parénquima cerebral.
4. **Estudio con Doppler transcraneal.**
5. Realización de cirugía carotídea.
6. Estudio macroscópico de la placa.

7. Estudio microscópico de la placa.
8. Estudio inmunohistoquímico de la placa.
9. Análisis estadístico de los datos.

### **3.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES A ESTUDIO.**

Se distinguen 5 grupos de variables: 1) Variables epidemiológicas 2) Grado de estenosis, 3) Variables clínicas, 4) Variables morfológicas y 5) Variables inmunohistoquímicas.

#### **3.3.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.**

Se han recogido, para su posterior análisis, las siguientes variables epidemiológicas que describimos a continuación de forma agrupada:

##### **3.3.1.1 EDAD Y SEXO.**

##### **3.3.1.2. FACTORES DE RIESGO.**

###### **3.3.1.2.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL<sup>181</sup>.**

- 1) Elevación de la presión sistólica por encima de 140 mm Hg y de la diastólica por encima de 90 mm Hg en dos registros de presión.
- 2) Antecedente conocido de hipertensión arterial por el que el individuo recibe tratamiento hipotensor.

### **3.3.1.2.2. TABAQUISMO<sup>27</sup>.**

Fumador es todo aquel individuo que consume algún tipo de tabaco (cigarrillos, pipa, puro o tabaco no inhalado) durante por lo menos el último mes.

### **3.3.1.2.3. DIABETES MELLITUS<sup>182</sup>.**

1) Antecedente conocido de diabetes mellitus en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina.

2) Hiperglucemia en ayunas superior a 140 mg/dl en la analítica preoperatoria confirmada con posterioridad al alta hospitalaria.

3) Glicemia superior a 200 mg /dl a las 2 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

### **3.3.1.2.4. DISLIPEMIA<sup>27</sup>.**

#### **1) Hipertrigliceridemia:**

Se incluyen en este grupo a los pacientes con concentraciones de triglicéridos superiores a 200 mg/dl y concentraciones normales de colesterol.

#### **2) Hipercolesterolemia :**

Concentración de colesterol total superior a 200 mg/dl con concentraciones normales de triglicéridos.

### **3) Hiperlipemia combinada :**

Elevaciones simultáneas de las concentraciones de colesterol (>200mg/dl) y de triglicéridos ( >200 mg/dl).

#### **3.3.1.3 ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA CRÓNICA.**

Se han definido tres categorías :

1) Ausencia de enfermedad : Presencia de pulsos distales y ausencia de clínica isquémica en extremidades inferiores.

2) Paciente con isquemia arterial periférica crónica: se han considerado los cuatro estadios clínicos de la clasificación de La Fontaine<sup>183</sup>:

A) Estadio I : Escasa clínica a pesar de lesiones arteriales existentes.

B) Estadio II : Presencia de claudicación intermitente.

Grado II a: a más de 150 metros.

Grado II b: a menos de 150 metros.

C) Estadio III: Dolor en reposo.

D) Estadio IV : Presencia de lesiones isquémicas

#### **3.3.1.4. PATOLOGÍA CARDÍACA**

Las variables definidas en este grupo fueron las siguientes :

1) Paciente sin antecedentes de cardiopatía conocidos.

2) Antecedente sintomático de infarto agudo de miocardio .

3) Antecedente sintomático de angor estable de esfuerzo.



- 4) Pacientes asintomáticos con electrocardiograma en el que se aprecien ondas Q mayores u ondas Q menores asociadas a cambios del ST o T en ausencia de trastornos de la conducción.
- 5) Paciente con trastornos del ritmo cardíaco.
- 6) Paciente con revascularización miocárdica.

Cualquier patrón sintomático de coronariopatía, como por ejemplo, angor inestable, infarto agudo de miocardio en los seis meses previos a la cirugía, angor de pequeños y medianos esfuerzos se excluyen puesto que contraindican, en términos generales, la cirugía carotídea.

### **3.3.2. GRADO DE ESTENOSIS.**

Según la exploración paraclínica realizada, la determinación del grado de estenosis se ha establecido de la siguiente manera:

#### **3.3.2.1. ECODOPPLER DE TRONCOS SUPRAÓRTICOS.**

Teniendo en cuenta criterios de análisis espectral basados en los propuestos por la Universidad de Washington se definieron los siguientes grupos para la carótida interna objeto del estudio :

- 1) Estenosis superior al 70 % : Pico de velocidad sistólica >150cm/s, velocidad telediastólica entre 80 y 130cm/s.
- 2) Estenosis preoclusiva : Onda amortiguada. Flujo en goteo.
- 3) Estenosis del 51-70 %: Pico de velocidad sistólica entre 120 y 150 cm/s, velocidad telediastólica entre 40 y 80cm/s.

El estudio de la carótida interna contralateral definió los siguientes subgrupos:

- 1) Carótida contralateral normal.
- 2) Estenosis contralateral del 1-30 %.
- 3) Estenosis contralateral del 31-50 %.
- 4) Estenosis contralateral del 51-70 %.
- 5) Estenosis contralateral superior al 70 %.
- 6) Carótida contralateral ocluida.
- 7) Carótida contralateral con TEA carotídea previa.

El eco-Doppler de TSA bilateral se realizó en la totalidad de la población estudiada : 102 pacientes.

### **3.3.2.2 ANGIOGRAFÍA CEREBRAL**

El estudio angiográfico se practicó de forma selectiva de acuerdo con criterios del laboratorio de hemodinámica de nuestro servicio publicados recientemente<sup>87</sup>, en las siguientes indicaciones:

- 1) Estenosis superior al 70 % bilateral.
- 2) Estenosis superior al 70 % en un lado y del 51-70 % contralateral.
- 3) Oclusión de una carótida y estenosis superior al 70 % contralateral.
- 4) Baja fiabilidad de la exploración con eco-Doppler.

### **3.3.2.3 ANGIOGRAFÍA POR TC Y RM.**

Estas exploraciones se realizaron sólo en algunos pacientes y de forma aleatoria por lo que sus resultados no serán analizados en la presente tesis.

### **3.3.3. VARIABLES CLÍNICAS.**

En este apartado se tuvieron en cuenta datos clínicos y paraclínicos (estudio de parénquima cerebral) y se establecieron dos categorías genéricas según criterios del NASCET<sup>153</sup>: pacientes sintomáticos y pacientes asintomáticos.

#### **3.3.3.1 PACIENTES ASINTOMÁTICOS**

Paciente que no ha presentado clínica neurológica, ni existe evidencia de lesión isquémica en el estudio de parénquima atribuible a patología vascular extracraneal en los últimos 120 días.

#### **3.3.3.2. PACIENTES SINTOMÁTICOS**

Paciente con presencia de signos y síntomas compatibles con déficit neurológico de territorio carotídeo en los últimos 120 días antes de la inclusión en el protocolo con presencia o no de lesiones en parénquima. Los pacientes fueron categorizados en 2 subgrupos :

##### **1) Ataque isquémico transitorio:**

Episodio de déficit neurológico focal, autolimitado y con recuperación ad integrum en menos de 24 horas. Se distinguieron dos localizaciones : AIT retiniano o amaurosis fugaz y AIT hemisférico.

##### **2 ) Infarto cerebral :**

Déficit neurológico focal de origen isquémico y con una duración superior a las 24 horas.

### **3.3.3.3 ESTUDIO PARÉNQUIMA CEREBRAL.**

Se realizó estudio de parénquima cerebral en todos los pacientes. Las pruebas utilizadas fueron las siguientes :

- 1) Tomografía computarizada (TC) craneal.
- 2) Resonancia magnética (RM) craneal.
- 3) Difusión por RM.

En algunos pacientes se realizó más de una de las exploraciones anteriores.

Según los datos aportados por estas pruebas el estudio de parénquima fue:

- 1) Estudio normal.
- 2) Atrofia cortical.
- 3) Infarto lacunar agudo o subagudo.
- 4) Infarto cerebral no lacunar agudo o subagudo.
- 5) Infarto lacunar crónico.
- 6) Infarto no lacunar crónico.

### **3.3.3.4. DETERMINACIÓN DE SEÑALES MICROEMBÓLICAS (MES).**

#### **3.3.3.4.1. DEFINICIÓN DE MES.**

Las microembolias detectadas mediante Doppler transcraneal se definieron siguiendo criterios de Consenso Internacional<sup>124</sup> como aquellas que presentan las siguientes características :

- 1) Señales transitorias (duración inferior a 300 milisegundos).
- 2) La intensidad de la señal ha de ser al menos 3 decibelios superior a la del flujo sanguíneo.

- 3) Unidireccionales en el espectro doppler.
- 4) Con un sonido característico tipo “*snap*”.

#### **3.3.3.4.2. EXPLORACIÓN POR DOPPLER TRANCRANEAL(DTC).**

- 1) La monitorización de MES se realizó con un dispositivo multiventana Multidop 4 (Überlingen-Germany). Se llevó a cabo de forma continua y bilateral en arteria cerebral media, a una profundidad de insonación entre 45-60 mm, durante 1 hora y con una sonda de 2 MHz. Se consideró como umbral para la detección de señales acústicas 9 decibelios.
- 2) Las señales cuya aparición coincidía con movimientos cefálicos, mandibulares u otros (por ejemplo, la tos) fueron considerados como artefactos.
- 3) La exploración por DTC fue realizada por un neurólogo, ciego para el grado y lateralidad de la estenosis y características de la placa. Figura 15.

### **3.3.4. VARIABLES MORFOLÓGICAS.**

Se definen en función del estudio histopatológico de la placa carotídea. El espécimen extraído tras la realización de la cirugía carotídea se estudió a nivel macro y microscópico.

#### **3.3.4.1 ESTUDIO MACROSCÓPICO.**

Se realizó en el quirófano, inmediatamente después de la extracción de la placa y previamente a su conservación para estudio microscópico. Se definieron 5 categorías macroscópicas:

##### **1)Placa fibrosa :**

Aquella que presenta superficie lisa, asociada o no a hemorragia intraplaca y calcificación.

##### **2)Placa ulcerada :**

La superficie presenta depresiones en la placa con solución de continuidad en el endotelio evidente . Figuras 16 y 17.

##### **3)Hemorragia intraplaca :**

Presencia de trombo de localización subendotelial. Figura 18.

##### **4)Trombo fresco :**

Presencia de coagulo sanguíneo en la superficie de la placa.Figura 19.

##### **5)Macrocalcificación:**

Presencia de calcificación en el espécimen a estudio.

### **3.3.4.2 ESTUDIO MICROSCÓPICO.**

#### **3.3.4.2.1. TÉCNICA HISTOLÓGICA.**

Inmediatamente después del examen macroscópico el material fresco fue conservado en formalina al 10 % para su fijación, decalcificado con EDTA (Surgipath ®) durante 4 horas, cortado transversalmente en bloques de 2 mm, procesado y embebido en parafina, seccionado en cortes de 4  $\mu$  y posteriormente teñido con hematoxilina-eosina, tinción para fibras elásticas de van Gieson y tricrómico de Mason .

Una vez realizadas las preparaciones para la obtención de los cortes histológicos, se procedió al estudio de los mismos con el microscopio óptico.

#### **3.3.4.2.2.VARIABLES HISTOLÓGICAS.**

La clasificación histológica de las placas ha sido la propuesta en 1995 por la American Heart Association <sup>106</sup> que distingue dos tipos de placas evolucionadas :

**1) Placa fibrosa** : Caracterizada por aparición de tejido conjuntivo fibroso junto con los lípidos extracelulares, colágeno acelular laminado sin evidencia de disrupción endotelial. Pueden ir acompañadas de calcificación o no. Es la lesión aterosclerótica tipo V de la AHA. Figura 20.

**2) Placa complicada:** Corresponde a la lesión aterosclerótica tipo VI de la AHA. Figura 21.

Se distinguen varias categorías :

**1)Ulceración :**

Presencia de disrupción del endotelio Figura 22.

**2)Hemorragia intraplaca :**

Difusión de sangre en el espacio subendotelial. Puede asociarse a disrupción del endotelio. Se distinguieron dos tipos de hemorragia intraplaca en función de sus componentes :

2.1 Reciente (menor de 21 días) caracterizado por un infiltrado polimorfonuclear que acompaña a los hematíes intactos. Figura 23.

2.2 Antigua ( más de 21 días) : las células rojas aparecen desintegradas y aparece un infiltrado de macrófagos cargados de hemosiderina consecuencia de la degradación de la hemoglobina.

**3)Trombo fresco :**

Presencia de coágulo sanguíneo sobre la superficie de la placa.

**4)Microcalcificación :**

Acúmulo de calcio en el examen microscópico.



### **3.3.5. VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS.**

#### **3.3.5.1. TÉCNICA INMUNOHISTOQUÍMICA.**

1) Las secciones obtenidas de los bloques embebidos en parafina fueron deparafinizados en xileno, rehidratados con alcoholes y preincubados en peróxido de hidrógeno al 10 % durante 10 minutos.

2) El desenmascaramiento antigénico se llevó a cabo por calor en olla a presión.

3) Posteriormente se incubaron con anticuerpos específicos para macrófagos, linfocitos T y linfocitos T activados durante 60 minutos a temperatura ambiente. Los anticuerpos primarios (DAKO) fueron monoclonales en el caso de macrófagos (CD68) y linfocitos T activados (HLA-DR) y policlonales para linfocitos T(CD3).

4) A continuación se incubaron con los anticuerpos secundarios (Menarini) marcados con biotina. El revelador utilizado fue la diaminobencidina.

5) Finalmente los bloques fueron teñidos con hematoxilina-eosina para contrastar.

Se obtuvieron 306 preparaciones (102 teñían macrófagos, 102 linfocitos T y 102 linfocitos T activados) que fueron estudiados mediante estudio microscópico. Figuras 24, 25 y 26.

### **3.3.5.2 CUANTIFICACIÓN CELULAR**

El examen microscópico se llevó a cabo con microscopio óptico. El recuento de los distintos tipos celulares se llevó a cabo como sigue:

- 1) Elección de 10 campos de cada preparación al azar.
- 2) Recuento de cada uno de los tipos celulares en cada campo (3060 campos).
- 3) Los resultados se expresan en nº de células por 10 campos.

### **3.4 .ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Los datos de la población a estudio fueron introducidos en una base de datos del programa Microsoft Access para Windows 98. Se comprobó que para cada una de las variables introducidas no existían valores extremos, inconsistentes o perdidos; dada la corrección de la base de datos se procedió al análisis de la misma mediante el paquete estadístico SPSS 8.0 para Windows .

En el análisis descriptivo se presentaron los datos en tablas de frecuencia. Las variables categóricas fueron descritas en frecuencias y las cuantitativas en media como medida central y desviación estándar como medida de dispersión. Se comprobó qué tipo de distribución seguían las variables continuas. Se estableció que la relación era estadísticamente significativa si la p era inferior a 0.05.

Para la búsqueda de asociación estadística entre las variables categóricas se utilizó el estadístico Chi cuadrado. Para la comparación de medias el test de t-Student y el análisis de la varianza (ANOVA) o las pruebas no paramétricas para las variables que seguían una distribución no normal (Mann Withney). Para la comparación entre variables cuantitativas se ha utilizado el test de correlación de Pearson.

El análisis multivariable se realizó mediante la elaboración de un modelo de regresión logística aplicando el método Forward;wald.

Se analizó la fiabilidad del Doppler transcraneal mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

## ***RESULTADOS***

### **3.1 PREVALENCIA DE VARIABLES**

Se han utilizado 4 tipos de pruebas para el diagnóstico de gradación de la estenosis de la arteria carótida interna. Tabla I

ECO DOPPLER TSA	102 (100%)
DIVAS TSA	40 (39.2%)
Angio tc	2 (1.9 %)
Angio RM	3 (2.9 %)

Tabla I. Pruebas utilizadas para el diagnóstico de gradación de la estenosis de la ACI.

#### **3.1.1.1. ECODOPPLER DE TRONCOS SUPRAORTICOS**

A todos los pacientes de la muestra se les realizó un ecodoppler de TSA bilateral. En el estudio de la ACI ,objeto del estudio, los resultados obtenidos fueron los siguientes :

En 99 casos (97 %) el grado de estenosis era superior al 70 %; de estos, en 14 casos (16.6 % del total ) la estenosis se consideró preoclusiva. Los 3 casos restantes (2.9 %) presentaban una estenosis entre el 51 y 70 %.

Al valorar la ACI contralateral:

Doce pacientes (11.7 %) presentaron una exploración dentro de la normalidad, en 15 casos (14.7 %) el grado de estenosis fue del 1 al 30 %, en 42 (41.1 %). La estenosis se situaba en el rango del 31-50 %, en 11 (10.7 %) el intervalo fue del 51-70 %, en 13 (12.7 %) la estenosis fue superior al 70 %, 9 casos ( 8.8 %) presentaban oclusión de la ACI.

En 57 casos esta fue la única prueba diagnóstica utilizada para la determinación del grado de estenosis, lo que constituye el 55.8 % del total de la muestra. Tabla II.

% ESTENOSIS	CARÓTIDA IPSILATERAL	CARÓTIDA CONTRALATERAL
1-30 %	–	15 (14.7%)
31-50 %	–	42 (41.1%)
51-70 %	3 (2.9 %)	11(10.7%)
>71 %	85 (83.3 %)	13 (12.7%)
Preclusiva	14 (13.7%)	–
Oclusión	–	9 (8.8%)
TEA previa	–	8 (7.8%)
Normal	–	4(3.9%)

Tabla II. Grado de afectación carotídea bilateral según el Ecodoppler .

### **3.1.1.2. ANGIOGRAFIA CEREBRAL**

Esta exploración paraclínica se practicó en 40 pacientes (39.2 % ). Las indicaciones para la realización fueron :

En 13 casos (12.7 %) por estenosis bilateral superior al 70 %, 11 ( 10.7 %) por estenosis superior al 70 % de un lado y del 51 al 70 % en el otro, en 9 ( 8.8 %) por estenosis superior al 70 % en un lado y oclusión del eje carotídeo contralateral y en 7 pacientes (6.8 %) por baja fiabilidad en la exploración con ultrasonidos.

### **3.1.1.3.ANGIOGRAFIA POR T.C.**

En 2 pacientes (1.9 %) además del Ecodoppler se utilizó la Angio TC para la confirmación de la gradación de la estenosis establecida por dicha prueba.

### **3.1.1.4. ANGIOGRAFIA POR R.M.**

La Angio RM se realizó en 3 pacientes (2.9 %) del total para confirmación del diagnóstico por ecoDoppler.

### 3.1.2 VARIABLES CLINICAS.

#### 3.1.2.1 EDAD Y SEXO.

El 84.3 % de los pacientes de la presente serie eran varones y sólo el 15.7 % mujeres.

La edad media fue de 66.8 años( $r=42-83$  a,  $DS=8.7$  años). Un 25 % de la población tenía menos de 61 años, un 50 % menos de 67 años y un 25 % más de 72.5 años.

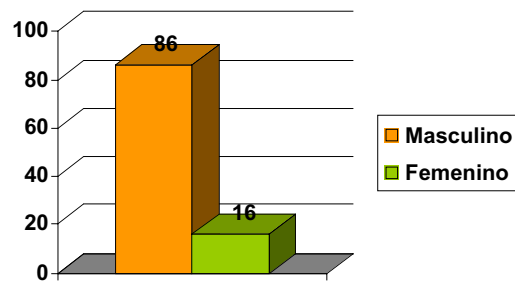


Figura 8. Distribución por sexo de la muestra.

#### 3.1.2.2. HIPERTENSION ARTERIAL

Sesenta y dos pacientes de nuestra serie eran hipertensos lo que representa un 60.8 % de la población estudiada.

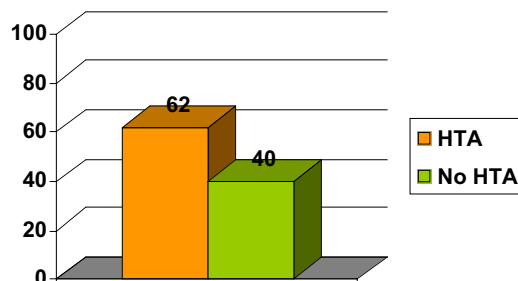




Figura 9. Distribución de la variable hipertension arterial

### 3.1.2.3. TABAQUISMO

Veintisiete pacientes ( 26.5 %) presentaban hábito tabáquico activo o en el último mes previo a la inclusión en el protocolo; de estos un 48.1% (13 pacientes) manifestaron consumir más de 1 paquete de cigarrillos/día. De los 75 casos restantes (73.5 %) de no fumadores: 37 (49.3%) , eran ex fumadores con menos de 5 años de abstinencia del hábito, 30 (40 %) habían dejado de fumar hacía más de 5 años y 8 individuos (10.6 %) nunca habían fumado.

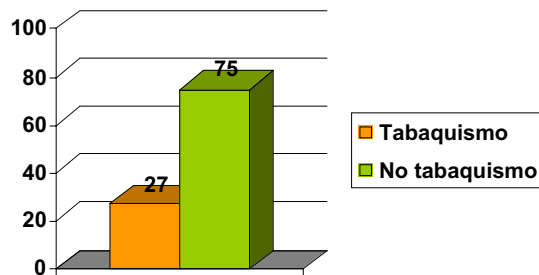


Figura 10. Distribución de la variable tabaquismo

### 3.1.2.4. DIABETES MELLITUS

Su frecuencia en la población estudiada fue del 33.3 %, esto es, treinta y cuatro pacientes presentaban necesidad de tratamiento para control de las

cifras de glicemia. De estos en 16 casos ( 47 %) el tratamiento era la insulina y 18 enfermos ( 52.9 %) requerían hipoglucemiantes orales

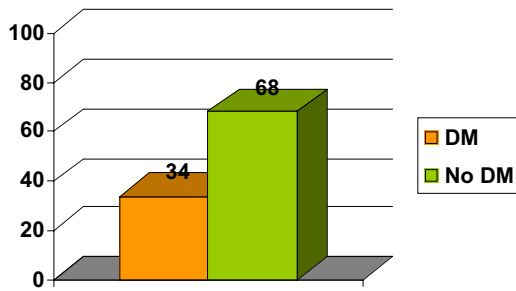


Figura 11. Distribución de la variable Diabetes mellitus.

### 3.1.2.5. DISLIPEMIA

En el 65.6 % de la muestra ( 67 casos) se recogió el antecedente de dislipemia. Dentro de estos pacientes el tipo más frecuente fue la hipercolesterolemia que presentaron 46 enfermos ( 68.6 %) seguido del aumento de la concentración de triglicéridos por encima de 200 mg/dl en 11 casos ( 16.4 % ) y de hiperlipemmia combinada en 10 casos (14.9 %). En treinta y cinco pacientes ( 34.3 % tanto las concentraciones de colesterol como de triglicéridos fueron inferiores a 200 mg/dl.

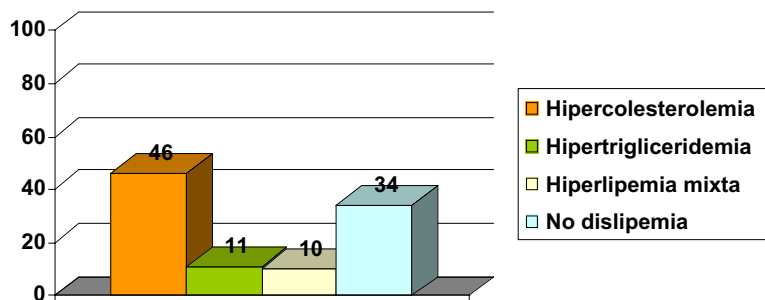


Figura 12. Distribución de la variable dislipemia.

### 3.1.2.6 ARTERIOPATIA PERIFERICA CRONICA

De los 102 casos que constituyen la totalidad de la población aproximadamente la mitad , 53 ( 52 %) no presentaban patología arterial en sectores iliofemoral, femoro-popliteo ni distal. El resto, es decir, 49 casos ( 48 %) presentaron alguna manifestación de esta entidad : 5 pacientes , 4.9 % del total si bien se encontraban asintomáticos presentaban exploración física compatible con el grado I de Fontaine, 13 ( 12.7 %) referían claudicación intermitente de extremidades inferiores en una distancia superior a 150 metros, en 4 casos ( 3.9 % ) la distancia de claudicación era inferior a dichos metros, 1 enfermo (0.98 %) presentaba lesiones isquémicas en extremidades inferiores y en 26 pacientes de toda la muestra (25.5 % ) se habían llevado a cabo procedimientos de revascularización de extremidades inferiores.

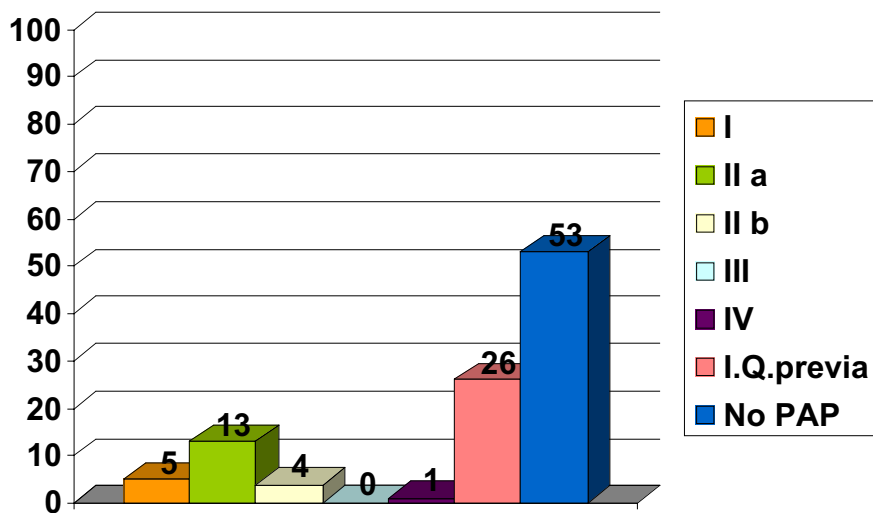


Figura 13. Distribución de la patología vascular periférica asociada.

### 3.1.2.7. PATOLOGIA CARDIACA

Treinta y siete pacientes (36.2 %) presentaban una cardiopatía asociada: Cardiopatía isquémica sintomática hacía más de 6 meses en 14 pacientes, en 11 (8.8 %) en forma de infarto agudo de miocardio y en 3 (2.9 %) como angor estable. Cuatro casos ( 3.9 %) eran asintomáticos desde el punto de vista coronario , pero presentaban alteraciones del ST en el electrocardiograma preoperatorio.En 4 enfermos (3.9 %) se evidenciaron trastornos del ritmo cardíaco y en 17 casos ( 16.7 %) los pacientes habían sido sometidos a técnicas de revascularización miocárdica encontrándose asintomáticos desde el procedimiento.

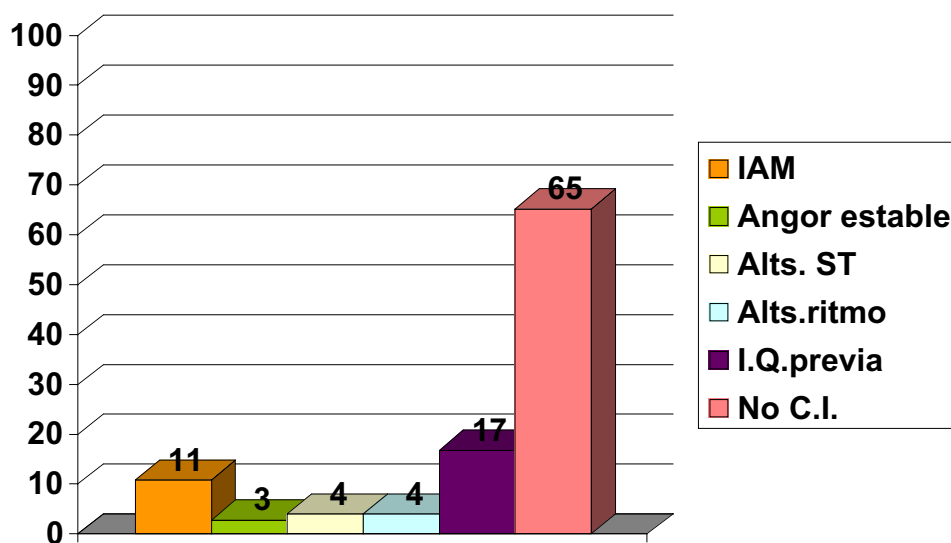


Figura 14. Distribución de la patología cardíaca asociada.

### 3.1.2.8. CLINICA NEUROLOGICA

Un 47.1 % del total de la muestra ( 48 casos) se incluyeron en el protocolo como asintomáticos. Los 54 restantes ( 52.9 % ) fueron considerados sintomáticos neurológicamente. En este grupo 36 pacientes ( 66.6 % ) fueron un ataque isquémico transitorio y en 18 (33.2%) un infarto cerebral. De los pacientes con AIT, 10 (27.7 %) fueron de localización retiniana y 26 (72.3 %) hemisférica; la media del número de episodios de AITs fue de 1.8 ( rango 1-5 ) con una desviación estándar de 1.21 y la duración de los mismos tuvo como media 36 minutos ( rango 10 - 360 minutos ) con una desviación estándar de

58.97 minutos. En tres casos de los 18 con infarto cerebral el déficit neurológico fue reversible en un tiempo inferior a 3 días.

Las manifestaciones clínicas del ictus , transitorio o establecido, fueron :

En 17 pacientes ( 31.4 %) hemiparesia monobraquial, en 11 casos ( 20.3 %) hemiparesia de hemicuerpo, en 2 ( 3.7 %) monoparesia crural, en 10 casos ( 18.5 %) a la hemiparesia se asoció disartria o afasia , en 10 (18.5 %) el déficit se manifestó como amaurosis fugax y en 4 ( 7.4 %) el paciente presentaba alteraciones del lenguaje (afasia).

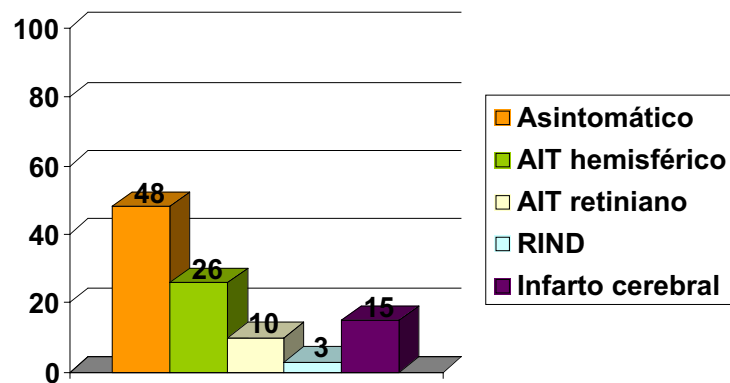


Figura 15. Distribución de clínica neurológica.

### 3.1.3. ESTUDIO PARENQUIMA CEREBRAL

El estudio de parénquima cerebral se realizó en la totalidad de la población estudiada con las siguientes pruebas : tomografía computerizada en 79 casos (77.4 %), resonancia magnética en 21 casos (20.5 %) de los cuales en 4(3.9 %) se aplicó la técnica de difusión y en 2 pacientes (1.9 %) el estudio de parénquima inicial fue con tomografía computerizada y se completó con resonancia.

Los hallazgos se distribuyeron con las siguientes frecuencias : en 49 individuos ( 48 % ) el estudio resultó ser normal, 12 pacientes (11.8 %) presentaban atrofia cortical, en 6 casos ( 5.9 %) se observaron áreas isquémicas compatibles con infartos lacunares y en 35 pacientes (34.3 %) se objetivaron áreas isquémicas.

### **3.1.4. DETERMINACION DE HITS**

Por tratarse de un subgrupo del total de la población en este apartado además de los resultados específicos de la variable HITS serán descritas las prevalencias de las distintas variables clínicas descritas más arriba para la totalidad de la muestra. La monitorización con DTC se realizó en 38 pacientes, 5 de ellos (13.1% ) presentaban ventana acústica subóptima y en cuatro casos (10.5 %) los especímenes extraídos tras la cirugía no se manipularon de manera correcta por lo que fueron desestimados. El análisis de prevalencia se hace, por tanto, en 66 ACMs y la correlación histopatológica en 29 casos.

Las variables clínicas de esta población eran las siguientes : estenosis carotídea superior al 70 % en 37 casos (56 %), estenosis entre el 51-70 % en 7 ( 10.6 %), estenosis inferior al 50 % en 13 pacientes (19.6 % ) , 5 arterias carótidas internas estaban ocluidas ( 7.5 % ) y 4 presentaron una exploración dentro de la normalidad (6 %). El diagnóstico de la misma fue realizado mediante ecodoppler en 20 casos (60.6 % ) y se asoció arteriografía en el resto, es decir, 13 casos que supone un 39.3 % de la totalidad. La edad media fue de 64.3 (rango de 58 a 79) , el 84.8 % (28 casos) eran varones. Respecto a los factores de riesgo los resultados obtenidos fueron los que siguen : 15 ( 45.4

%) eran diabéticos, 26 ( 78.7 % ) hipertensos, 29 ( 87.8 % ) presentaban hábito tabáquico y 15 (45.4 % ) eran hipercolesterolémicos. La patología cardiovascular asociada fue en 2 casos ( 6 % ) claudicación a largas distancias , en 1 caso ( 3 % ) revascularización de sector fémoro-poplíteo y cuatro pacientes (12 % ) presentaban antecedente de IAM.

En cuanto a la presencia o no de clínica neurológica decir que 45 eran asintomáticos (68.1 % ) y 21 sintomáticos (31.8%), de estos en 18 casos (85.7 % ) la manifestación clínica había sido en forma de ataque isquémico transitorio (8 de localización hemisférica – 44.4%- y 10 retiniana – 55.5%- ). En los 3 pacientes restantes que presentaron ictus , este se manifestó como hemiparesia de hemicuerpo .

El estudio de parénquima de esta población se realizó con tomografía computerizada en la mayor parte de los casos : 29 ( 87.8 % ), en cuatro casos (12.1 % ) la prueba de imagen utilizada fue la resonancia magnética con técnica de difusión. Los hallazgos en dichas pruebas fueron compatibles con área isquémica en 15 casos (45.4 % ) cumpliendo el resto de las exploraciones parámetros de normalidad.

El intervalo entre la presencia de clínica si existía y la realización de la prueba fue 1 a 60 días ( media de 16.6 días), el tiempo transcurrido entre el análisis doppler y la cirugía fue de 3.3 días de media ( rango 1-10 días). Se detectaron HITS en 9 de las 66 arterias cerebrales medias monitorizadas lo que supone una prevalencia del 13,6 %. La frecuencia de estas señales fue inferior o igual a 3 HITS /hora en 7 casos (77.7 % ) y superior a dicho valor en 2 monitorizaciones ( 22.2 % ).



### **3.1.5 VARIABLES MORFOLOGICAS**

#### **3.1.5.1. ESTUDIO MACROSCOPICO**

En el examen macroscópico de la placa extraída tras la cirugía demostró las siguientes alteraciones: 32 casos ( 31.4 % ) ulcera en su superficie ; 70 ( 68.6 %) como placas fibrosas. Sesenta y tres ( 61.8 % ) hemorragia intraplaca; trombo fresco en la superficie en 7 casos ( 6.9 % ); y en 57 (55.9 %) placas se objetivó calcificación.

#### **3.1.5.2. ESTUDIO MICROSCOPICO**

Tras el examen microscópico la prevalencia de las variables histológicas fue la siguiente :

Cincuenta y siete casos ( 55.9 % ) se clasificaron como fibrosas y el resto, o sea, 45 ( 44.1 % ) como ulceradas. En 90 cortes histológicos correspondientes al mismo número de casos de la serie ( 88.2 % ) se observó presencia de hemorragia intraplaca, de estos 44 (48.8 % )reunían las características de hemorragia intraplaca reciente . En 32 placas (31.3 % ) se constató tanto la presencia de hemorragia intraplaca como de ulceración. Nueve casos del total ( 8.8 % ) presentaron trombo fresco y en 94 preparaciones( 92.2 % )se constató la presencia de microcalcificaciones.

Figura 16. Distribución de las características morfológicas microscópicas.

### 3.1.6 VARIABLES INMUNOHISTOQUIMICAS

#### 3.1.6.1 MACROFAGOS

Del recuento de este tipo celular se obtuvieron los siguientes valores : la media fue de 18.4 macrófagos / 10 campos ( rango 1-57 ) con una desviación estándar de 15.25. La mediana de la serie fue de 11 y la moda de 5.

La categorización por rangos obtuvo los siguientes resultados :

- menos de 15 macrófagos / 10 campos : 56 preparaciones ( 54.9 % )
- 15-30 macrófagos / 10 campos se incluyeron 20 casos ( 19.6 % )
- 31-45 macrófagos /10campos: 20 (19.6 % )
- Más de 45 células /10 campos: 6( 5.8 % ).

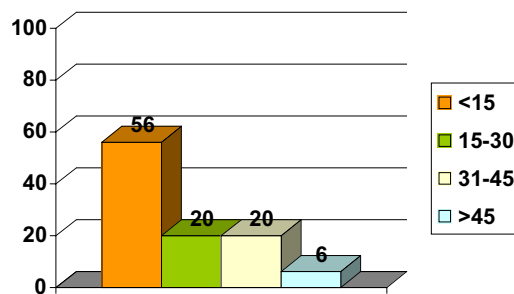


Figura 17. Distribución de los macrófagos.

#### 3.1.6.2 LINFOCITOS T

La media de linfocitos T fue de 5 / 10 campos (rango 0 –21 ) con una desviación estándar de 5.21. La mediana fue de 3 y la moda de 2.

Los resultados obtenidos por rangos han sido los siguientes:

- Menos de 5 células / 10 campos: 64 ( 62.7 %)
- Rango de 5-10 Linfocitos T /10 campos: 16 ( 15. 6 %)
- Rango de 11 - 15 linfocitos T /10campos: 18 ( 17.6 %)
- Más de 15 linfocitos T /10 campos :4( 3.9 % ) .

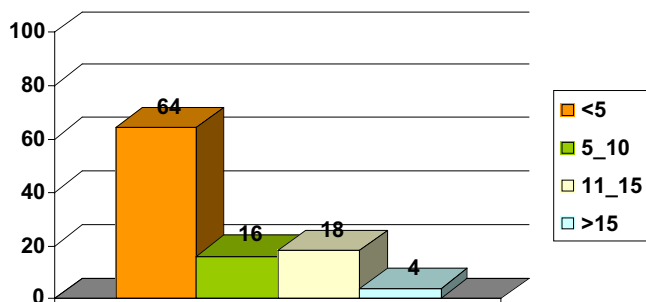


Figura 18. Distribución de los linfocitos T

### 3.1.6.3 LINFOCITOS T ACTIVADOS

La media de este tipo celular fue de 2.1 con una desviación estándar de 3 siendo el valor mínimo encontrado de 0 y el máximo de 16. La mediana fue de 1 y la moda de 0.

Respecto a la categorización por rangos los valores obtenidos fueron distribuidos de la siguiente manera :

- Menos de 5 linfocitos que exhibían HLA-DR /10 campos : 86 preparaciones ( 84.3 % );
- Rango entre 5 y 10 DR+/10campos: 12 casos ( 11.7 % ).
- Rango entre 11y 15 DR+/10 campos: 3 (2.9 % ).
- Más de 15 células /10 campos : 1( 0.9 %).

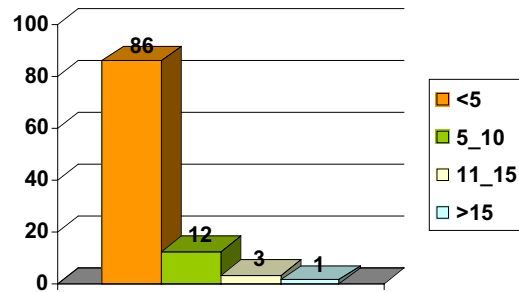


Figura 19. Distribución de los linfocitos T activados.

## **3.2.INTERRELACIÓN DE VARIABLES**

### **3.2.1 RELACION ENTRE GRADO DE ESTENOSIS Y EVENTO NEUROLÓGICO.**

En los 54 pacientes sintomáticos de la muestra el grado de estenosis de la arteria carótida interna fue entre el 51 y el 70 % en 3 casos ( 5.5 %), superior al 70 % en 37 exploraciones (68.5 % ) y en 14 la gradación de la estenosis fue catalogada como preoclusiva (25.9 %).

La manifestación clínica de los enfermos pertenecientes al grupo de estenosis de menor valor (51-70 %) fue en 2 casos como AIT(66.6 % ) y en 1 como ictus (33.3 % ), en el grupo de estenosis superior al 70 % el evento neurológico más frecuente fue en forma de AIT (n= 30, 81 % ) y en el grupo correspondiente a arterias carótidas internas con estenosis preoclusiva el déficit neurológico se manifestó como IC en 10 ocasiones (71.4 %) y como AIT en 4 (28.5 %). Existe por tanto, una relación significativa ( $p=0.002$ ) entre estenosis carotídea superior al 70 % y AIT como forma predominante de evento neurológico, así como, entre estenosis preoclusiva e IC. ( $p<0.001$ ).

	AIT	ICTUS	P
Estenosis 50-70%	2 (66.6%)	1 (33.3%)	
Estenosis > 70 %	30 (81 %)	7 (18.9 %)	0.002
Estenosis preocl.	4 (28.5 % )	10 (71.4 %)	<0.001

Tabla III. Relación entre grado de estenosis de ACI y características del evento neurológico.

### 3.2.2 RELACION ENTRE MORFOLOGIA DE LA PLACA Y EVENTO NEUROLOGICO.

#### ULCERACION

Los especímenes carotídeos que presentaban **ulceración** en el examen microscópico (N = 45 ) pertenecían a pacientes sintomáticos (100 % ,  $p < 0.001$ ). La manifestación clínica de estos 45 casos fue en 36 pacientes ( 80 % ,  $p < 0.001$ ) en forma de AIT y en 9 casos de infarto cerebral (20 % ,  $p = 0.09$ ).

#### HEMORRAGIA INTRAPLACA

Se constató en 90 de los 102 casos estudiados (88.2 % ):En 53 casos (58.8 % ) ,  $p < 0.05$ , se trataba de enfermos sintomáticos y los restantes 37 (41.1 % ) ,  $p < 0.07$ , pacientes eran asintomáticos. En 44 casos se trataba de **hemorragia intraplaca reciente** y pertenecía a pacientes con manifestación neurológica previa en 37 casos ( 84 % ,  $p < 0.001$ ). En este grupo de enfermos sintomáticos ,27 (72.9 % ) habían presentado el déficit neurológico como AIT y 10 (27 % ) como IC.

## **ULCERACION MAS HEMORRAGIA INTRAPLACA**

La presencia de **ulceración más hemorragia intraplaca** tuvo lugar en el 31.3 % (32 casos ) y el 82 % de los mismos eran pacientes con antecedente previo de clínica neurológica.

## **TROMBOSIS RECIENTE**

La presencia de **trombo fresco** apareció en 9 lesiones (8.8 % ) y en todos los casos (100 %) se trataba de enfermos sintomáticos ( $p < 0.001$ ) . Uno de ellos (11.1 % ) presentaba IC en evolución , y el resto ,(8/9, 88.8 %) habían presentado el déficit neurológico 4 semanas antes de la cirugía en forma de AIT en 5 casos(62.5 %,  $p < 0.001$  ) y de IC en los 3 restantes (37.5 %).

## **CALCIFICACION**

El 92.1 % de las preparaciones fueron positivas para la variable **calcificación** ( 94 / 102). En 41 casos (43.6 %) no había evento neurológico previo y sí estuvo presente en 53 casos (56.3 % ).El valor del estadístico en este caso fue menor de 0.08.

## **TIEMPO ENTRE CLINICA Y CIRUGIA**

En los pacientes sintomáticos los intervalos de tiempo transcurridos entre la aparición de la clínica y la cirugía (y por tanto, el examen histológico) fueron los siguientes :

- Menos de 72 horas :22 casos.
- 3 – 7 días : 20 casos.
- Más de 4 semanas : 12 casos.

Los pacientes intervenidos en menos de 72 horas presentaron un 90 % de ulceración ( 20/22), un 95.4 % de hemorragia intraplaca reciente (21/22) y un 40.9 % de trombo fresco (9/22 ). Para el grupo intervenido en menos de 1 semana los resultados han sido del 90 %(21/20 y 18/20) para ulceración y hemorragia intraplaca y ninguno presentó trombo fresco. Cuando el intervalo clínica - cirugía fue superior a las 4 semanas (n=12 ) en 2 casos (16.6 % ) hubo ulceración y en 3 (25 %) hemorragia intraplaca.

### **3.2.3 RELACION ENTRE GRADO DE ESTENOSIS, MORFOLOGIA DE LA PLACA Y EVENTO NEUROLÓGICO.**

#### **ESTENOSIS 51-70 %**

Las placas que producían una estenosis de la luz arterial comprendida entre el 51 y el 70 % (N=3) presentaban en todos los casos ulceración (100 %), 2 presentaban hemorragia intraplaca (66.6 %,) y las 3 presentaban microcalcificación (100 % ). En todos los casos se trataba de pacientes con clínica de AIT a pesar del tratamiento antiagregante.

#### **ESTENOSIS > 70 %**

Se analizaron las placas con estenosis superior al 70 % (n= 37 ) y que habían presentado evento neurológico y los resultados obtenidos fueron los que siguen : en 32 de ellas ( 86.4 % ) se objetivó ulceración, en 36 (97.2 % ) hemorragia intraplaca reciente y en todas calcificación (100 % ). La manifestación clínica más frecuente fue en forma de AIT (30 / 37, 81 % , p<0.001).



## ESTENOSIS PREOCLUSIVAS

En los especímenes carotídeos de aquellos enfermos con estenosis preoclusiva (N = 14 ) la característica morfológica más frecuente fue la caracterizada como placa fibrosa (n = 11, 78.5 % ), en 4 casos (28.5 % ) se informó de la existencia de trombo fresco. El déficit neurológico más frecuente en estos enfermos fue como ictus (10 / 14, 71. 4 %, p=0.002 ).

	EST. 51-70 %	ESTENOSIS > 70 %	EST. PREOCLUSIVA
Ulceración	3 (100 %)	32 (86.4 %)	3 (21.5%)
H. intraplaca	2 (66.6 %)	36 (97.2 %)	4 (28.6 %)
Microcalcificación	3 (100 %)	37 (100 %)	14 (100 %)
TIA	2 (66.6 %)	30 ( 81 %)	4 (28.6 %)
IC	1 (33.3 %)	7 ( 19 %)	10 (71.4 %)

Tabla IV. Relación entre grado de estenosis y morfología microscópica de la placa.

	SINTOMÁTICO N=54	ASINTOMÁTICO N=48	P
Ulceración	45 (88.8 %)	0 (0 %)	<0.001
H.intraplaca	53 (58.8 %)	37 (41.1 %)	<0.05
Trombo fresco	9 (100 %)	0 (0 %)	<0.001
Calcificación	53 (56.3 %)	41 (43.6 %)	0.08

Tabla V. Relación entre morfología microscópica de la placa y presencia o ausencia de evento neurológico

### 3.2.4.RELACION ENTRE MORFOLOGIA MACRO Y MICROSCOPICA DE LA PLACA.

Existió poca correlación entre la variable morfológica definida macroscópicamente y el examen posterior al microscopio. En la variable ulceración hubo 14 casos que pasaron desapercibidos para el cirujano (Kappa= 0.69). En el caso de hemorragia intraplaca en 22 especímenes no se objetivó la misma hasta la realización del estudio anatomopatológico. (Kappa =0.22). De los 94 casos de calcificación resultantes del estudio microscópico, el cirujano sólo apreció 56 ( Kappa = 0.15). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo del cirujano en la definición de las características morfológicas de la placa han sido las siguientes : Ulceración :

S= 68.8 % (IC=55-82), E= 98.2 % (IC=94-100), VPN= 80 % (IC=70-89), VPN=96.7(IC=90-100);Hemorragia intraplaca:S=55.5 %(IC=23-88),E= 97.8% (IC=94-100),VPN=95.7% (IC=91-99), VPP=71.4%(IC=37-100); Calcificación : S=59.5% (IC=49-69), E=87 % (IC=64-100); VPN=15.5% (IC=5-26), VPP=98% (IC=94-100).

	E. MACROSCÓPICO	E. MICROSCÓPICO	KAPPA
Ulceración	31	45	0.69
H.intraplaca	69	91	0.22
Calcificación	56	94	0.15

Tabla VI. Correlación entre estudio morfológico macro y microscópico.

### 3.2.5 RELACION ENTRE MORFOLOGIA MICROSCOPICA DE LA PLACA Y TIPOS CELULARES

#### ULCERACION Y TIPOS CELULARES

En las lesiones que presentaban ulceración la media de **macrófagos** /10campos fue de 32.78 con una desviación estándar de 11.96. En las placas fibrosas el valor de la media para las mismas células fue de 7.12 con una desviación estándar de 3.39. Las diferencias entre ambos grupos fueron significativas ( $p < 0.001$ ).

Cuando el tipo celular considerado fueron los **linfocitos T** se encontró una media en el grupo de placas ulceradas de 8.91 linfocitos T / 10 campos (DE= 5.65 ) frente a una media de 1.96 (DE= 1.45) en los especímenes libres de ulceración. ( $p < 0.001$ ).

La presencia de **linfocitos T activados** también resultó ser significativa ( $p < 0.001$ ) en el grupo de placas ulceradas ( media = 3.82, DE= 3.89 ) frente a las calificadas como fibrosas ( media= 0.77, DE=0.95)

	ULCERACIÓN PRESENTE	ULCERACIÓN AUSENTE	P
Macrófagos	32.78+/-11.96	7.12+/-3.39	<0.001
Linfocitos T	8.91+/-5.65	1.96+/-1.45	<0.001
Linfocitos T actv.	3.82+/-3.89	0.77+/-0.95	<0.001

Tabla VII. Correlación entre ulceración en la placa y tipos celulares.

### HEMORRAGIA INTRAPLACA Y TIPOS CELULARES

Las lesiones categorizadas como hemorragia intraplaca y respecto a la densidad de **macrófagos** presentaron una media de este tipo celular de 19.78 / 10 campos con una desviación estándar de 15.30 . En las que no estaba

presente esta característica morfológica la media fue de 8.42 con una desviación estándar de 10.77. ( $p=0.003$ ). En las lesiones calificadas como **reciente** la media de macrófagos /10 campos fue de 27.41, con una desviación estándar de 15,33 frente a 11.64 de media de células /10 campos (DE= 11.20) en las pacas que no cumplían esta característica temporal. ( $p<0.001$ )

Si el tipo celular analizado es el **linfocito T** la media es de 5.40 células / 10 campos (DE= 5.36) cuando había hemorragia intraplaca y de 2.25 y 2.60 respectivamente cuando no la había. ( $p=0.03$ ). En las **recientes** los valores fueron de 7.34 de media con desviación estándar de 5.62 versus 3.28 y 4.11 respectivamente ( $p< 0.001$ )

La presencia de **linfocitos T activados** no se asoció de manera significativa a la variable en análisis : media = 2.32, DE= 3.20 para lesiones con hemorragia intraplaca y de 0.58 y 0.67 para lesiones con ella. ( $p=0.06$ ). En las hemorragias intraplaca de **menos de 21 días** se encontró una media de 2.86 linfocitos T activados /10 campos (DE= 3.22 ) con lo que esta asociación resultó ser significativa ( $p=0.001$ )

	H. INTRAPLACA PRESENTE	H.INTRAPLACA AUSENTE	P
Macrófagos	19.78+/-15.30	8.42+/-10.77	0.003
Linfocitos T	5.40+/-5.36	2.25+/-2.60	0.03
Linfocitos T actv.	2.32+/-3.20	0.58+/-0.67	0.06

Tabla VIII. Correlación entre hemorragia intraplaca y tipos celulares

## TROMBO FRESCO Y TIPOS CELULARES

Los valores obtenidos en las placas positivas para trombo fresco fueron para macrófagos, linfocitos T y linfocitos T activados de media = 39; 11,22 y 5.33 células / 10 campos; de desviación estándar = 12.42; 5.78 y 1.36 respectivamente. Los mismos parámetros para las placas sin esta morfología fueron : media =16.45 ; 4.43 y 1.81 y desviación estándar = 14.02 ; 4.77 y 2.79. El valor del estadístico p fue en todos los casos inferior a 0.001.E

	TROMBO FRESCO PRESENTE	TROMBO FRESCO AUSENTE	P
Macrófagos	39+/-12.42	16.45+/-14.02	<0.001
Linfocitos T	11.22+/-5.78	4.43+/-4.77	<0.001
Linfocitos T activ.	5.33+/-1.36	1.81+/-2.79	<0.001

Tabla IX. Correlación entre trombo fresco y tipos celulares

## CALCIFICACIÓN Y TIPOS CELULARES

En este grupo no se encontraron asociaciones significativas en ningún supuesto:  $p > 0.01$  en todos los casos. Los valores obtenidos de media y desviación estándar para cada grupo celular en los casos con microcalcificación han sido : macrófagos : media 19.18 y DE = 15.45, linfocitos T : media 5.33 células / 10 campos con una desviación estándar de 5.31 y linfocitos T activados : media 2.27 y DE = 3.15. En las lesiones no calcificadas los valores ( expresados en media y desviación estándar ) han sido : 9.75 y

9.51 para macrófagos, 5.31 y 0.93 para linfocitos T y 3.15 y 0,52 para linfocitos T activados.

	CALCIFICACIÓN PRESENTE	CALCIFICACIÓN AUSENTE	P
Macrófagos	19.18+/-15.45	9.75+/-9.51	>0.01
Linfocitos T	5.33+/-5.31	5.31+/-0.93	>0.01
Linfocitos T actv.	2.27+/-3.15	3.15+/-0.52	>0.01

Tabla X. Correlación entre calcificación y tipos celulares

### **3.2.5 RELACION ENTRE HITS Y GRADO DE ESTENOSIS , MORFOLOGIA DE LA PLACA, TIPOS CELULARES Y EVENTO NEUROLOGICO.**

Todos los casos con monitorización positiva para estas señales (n= 9 ) pertenecían al grupo de carótidas con estenosis superior al 70 % (p=0.003). Un 88.8 % (8/9) eran sintomáticos (p=0.0002) y en todos la manifestación clínica había sido en forma de AIT (p=0.0002), 2 de localización hemisférica y el resto en forma de amaurosis fugax. En el estudio microscópico se constató que los nueve especímenes presentaban ulceración (p=0.0005 ) y 6 tenían hemorragia intraplaca (p=0.02).

El riesgo relativo de presentar HITS fue de 3.8 para enfermos sintomáticos (IC: 2.2-6.6), 3.3 para los que presentan una ulceración(IC:1.7-6.5), de 3.1 si la placa presenta hemorragia (IC:1.2 –8.9) y de 2 si el grado de afectación de la arteria carótida interna produce una estenosis superior al 70 %(IC: 1.5-2.6). Sólo la variable ulceración entraba en el modelo de análisis multivariable. No

obstante se observaba tendencia de entrada a la variable hemorragia intraplaca reciente.

Respecto al tipo y número de células contabilizadas en los enfermos con HITS se observó mayor densidad de macrófagos y linfocitos T en las placas ulceradas de estos pacientes que en los que presentando placa ulcerada no se monitorizaron HITS: 40,78 de media frente a 32.9 macrófagos / 10 campos y 10.2 versus 7.41linfocitos /10 campos (p=0.01) En cuanto a la característica hemorragia intraplaca los mismos valores también fueron más frecuentes en los pacientes con HITS, aunque las diferencias no han resultado ser significativas.

	ESTENOSIS > 70 %	ESTENOSIS < 70 %
HITS +	9	0
HITS -	28	34

P=0.002

Tabla XI. Relación entre HITS y grado de estenosis .

	SINTOMÁTICOS	ASINTOMÁTICOS
HITS +	8	1
HITS -	13	49

P=0.0001

Tabla XII Relación entre HITS y presencia de clínica neurológica.



	ULCERACIÓN PRESENTE	ULCERACION AUSENTE
HITS+	9	0
HITS-	6	14

P=0.0007

Tabla XIII. Relación entre HITS y ulceración.

	H INTRAPLACA PRESENTE	H.INTRAPLACA AUSENTE
HITS *	6	3
HITS-	4	16

P=0.03

Tabla XIV. Relación entre HITS y hemorragia intraplaca.

### **3.2.6 FIABILIDAD DEL DOPPLER TRANSCRANEAL PARA LA DETECCION DE HITS.**

En los enfermos con estenosis superior al 70 % los valores de fiabilidad han sido los siguientes: S= 25.7%(IC=13-43), E=100 % (IC=88-100),VPN=58.1% (IC=44.9-70.3);VPP=100% (IC=63-100).

Para los enfermos con antecedente de clínica neurológica:S=40%(IC=20-63.6),E=89% (IC=51-99.4).VPN=40% (IC=20-63.6),VPP=89%(IC=51-99.4).

Respecto a la morfología de la placa se encontraron los siguientes valores :  
Ulceración: S=60% (IC=32.9-82.5), E=100%(IC=73.2-100), VPN=70%(IC=45.7-87.2), VPP=100% (IC=62.9-100); Hemorragia intraplaca : S= 58%(34.5-82.5), E=88% (IC=57.4-100), VPN=56% (IC=32.9-82.5),VPP=98% (IC=61.9-10)

### **3.2.7 RELACION ENTRE FACTORES DE RIESGO Y VARIABLES CLINICAS Y MORFOLOGICAS.**

#### **ULCERACION**

Ninguno de los factores de riesgo considerados estableció diferencias significativas respecto a la aparición de ulceración.

	ULCERACIÓN +	ULCERACION -	P
Edad	68 +/- 8.5	65.8 +/- 8.8	0.88
Sexo ( varones)	37 (36.2 %)	49 (48 %)	0.40
HTA	27 (26.4 %)	35 (34.3%)	0.52
DM	13 (12.7 %)	21 ( 20.5 %)	0.26
TG > 200 mg/dl	6 (5.8%)	5 ( 4.9 %)	0.33
Col > 200 mg /dl	16 (15.6%)	30 ( 29.4 %)	0.06
Tabaquismo	9 (8.8 %)	18 (17.6%)	0.13

**Tabla XV. Relación entre factores de riesgo y ulceración.**

#### **HEMORRAGIA INTRAPLACA**

Su presencia no estuvo determinada de forma significativa por los factores de riesgo considerados.

	H.INTRAPLACA +	H.INTRAPLACA -	P
Edad	68.7 +/- 8.5	65.3+/-8.7	0.80
Sexo (varones)	37 ( 36.2 %)	49 (48 %)	0.58
HTA	26 ( 25.4 %)	36 (35.2 %)	0.45
DM	14 ( 13.7 %)	20(19.6%)	0.47
TG > 200 mg/dl	5 (4.9 % )	6 (5.8 %)	0.55
Col > 200 mg/dl	18 (17.6%)	28 (27.4 %)	0.29
Tabaquismo	8 ( 7.8 %)	19 (18.6 %)	0.07

**Tabla XVI. Relación entre factores de riesgo y hemorragia intraplaca.**

## CLINICA NEUROLOGICA

Ningún factor de riesgo influyó en la aparición de evento neurológico.

	SINTOMATICO	ASINTOMATICO	P
Edad	68 +/- 8.6	65.8+/-8.8	0.80
Sexo	42 (41.7 %)	44 (43.1%)	0.32
HTA	31 ( 30.3 %)	22 (21.5 %)	0.45
DM	18 ( 17.6 %)	16 (15.6 %)	0.57
Tg > 200 mg/dl	3 ( 2.9 %)	8 (7.8 %)	0.60
Col > 200 mg /dl	23 (22.5 %)	23 (22.5%)	0.88
Tabaquismo	17 (16.6 %)	10 (9.8 %)	0.07

**Tabla XVII. Relación entre presencia de clínica y factores de riesgo.**

## TIPOS CELULARES

La relación entre factores de riesgo y tipos celulares queda recogida en las siguientes tablas.

	VARONES	MUJERES	P
Macrófagos	18,45+/-14.94	18.38+/-17.34	0.69
Linfocitos T	4.99+/-5.34	5.25+/-4.55	0.71

**Tabla XVIII. Relación entre sexo y tipos celulares.**

	HTA PRESENTE	HTA AUSENTE	P
Macrófagos	18.55+/-16.13	18.27+/-13.96	0.25
Linfocitos T	4.82+/-5.13	5.35+/-5.37	0.57

**Tabla XIX. Relación entre Hipertensión arterial y tipos celulares**

	DM PRESENTE	DM AUSENTE	P
Macrófagos	16.76+/-15.31	19.28+/-15.26	0.75
Linfocitos T	4.35+/-5.10	5.37+/-5.26	0.20

**Tabla XX. Relación entre Diabetes Mellitus y tipos celulares**

	TG > 200 MG/DL	TG < 200 MG/DL	P
Macrófagos	23.55+/-14.57	17.82+/-15.29	0.86
Linfocitos T	5.36+/-4.88	4.99+/-5.27	0.80

**Tabla XXI. Relación entre hipertrigliceridemia y tipos celulares.**

	COL > 200 MG/DL	COL < 200 MG/DL	P
Macrófagos	20.27+/-16.95	16.22+/-12.71	0.007
Linfocitos T	4.35+/-4.64	5.59+/-5.61	0.27

**Tabla XXII. Relación entre hiperrcolesterolemia y tipos celulares.**

	TABAQUISMO +	TABAQUISMO -	P
Macrófagos	12.70+/-11.78	20.51+/-15.88	0.01
Linfocitos T	3.07+/-3.60	5.73+/-5.52	0.003

**Tabla XXIII. Relación entre tabaquismo y tipos celulares.**

### 3.3 ANALISIS MULTIVARIABLE

En el análisis de regresión logística con la variable dependiente síntomas si/no el patrón de variables codependientes que mejor predeterminaba la presencia de clínica eran hemorragia intraplaca reciente, ulceración, macrófagos y linfocitos T. Los valores de odds ratio han sido de 4.2 para hemorragia intraplaca reciente, de 3.8 para ulceración, de 1.3 para linfocitos T y de 1.1 para macrófagos.

	OR	P
H INTRAPLACA	4.2	0.007
ULCERACION	3.8	0.04
MACROFAGOS	1.1	0.03
LINFOCITOS T	1.3	0.04

## ***5. DISCUSIÓN.***

---



Los factores implicados en la patogenia del ictus isquémico de origen carotídeo son básicamente tres : el estado de la circulación intracerebral, el grado de estenosis de la arteria carótida interna y la morfología de la placa. Esta última y su potencial embolígeno juegan un papel al menos tan importante como el de la reducción del flujo provocada por la estenosis de la ACI extracraneal.

La placa aterosclerótica no es un proceso estático sino que se caracteriza por una evolución dinámica con hemorragias intraplaca, que provocan protusión de la misma en la luz arterial y rupturas de la íntima, seguidas de reparación parcial, reendotelización y estabilización del proceso. Es el “*waxing and waning*” de la placa ateromatosa de Norris<sup>184</sup>. Dado el carácter de respuesta linfoproliferativa crónica del proceso aterosclerótico<sup>68, 180</sup> los monocitos circulantes, los macrófagos subendoteliales y los linfocitos T juegan un papel clave tanto en la génesis como en la progresión y desestabilización de las lesiones carotídeas: la activación de los macrófagos y linfocitos T estimula la liberación de metaloproteinasas y otros enzimas proteolíticos que degradan la matriz extracelular, favorecen la proliferación de las células musculares lisas y lesionan los *vasa vasorum* provocando hemorragias intraplaca. Estos hechos sugieren un papel activo de la inmunidad celular en la lesión aterosclerótica y constituyen, en términos generales, la teoría inmunológica de la aterogénesis.

El conocimiento de los cambios morfológicos, celulares y metabólicos de la placa aterosclerótica es fundamental para la comprensión de los eventos que tienen lugar en la producción de la isquemia cerebral de origen carotídeo. A lo largo de la discusión se analizan los aspectos morfológicos y la inmunocitología de la placa carotídea y su relación con la producción de ictus isquémico con el fin de profundizar en los mecanismos patogénicos del mismo.

### **5.1. POBLACIÓN.**

Las características poblacionales de nuestra muestra difieren en algunos aspectos de las citadas en los estudios más significativos<sup>153, 157</sup> llevados a cabo sobre poblaciones con patología carotídea. Si bien la edad y el sexo siguen distribuciones muy parecidas en todos ellos, no ocurre lo mismo respecto a los factores de riesgo vascular : el grupo de enfermos analizados en la presente tesis presenta una prevalencia mayor de hipertensión arterial, dislipemia y Diabetes Mellitus que los datos publicados para el grupo de pacientes randomizados a tratamiento quirúrgico del estudio NASCET<sup>153</sup> (60.8 % vs 37 %, 65.6 % vs 14 %, 33.3 % vs 14 % respectivamente) . Sólo el hábito tabáquico resultó ser menos frecuente en nuestra serie: 26,5 % frente al 38 %. Respecto a la asociación de la patología carotídea con cardiopatía y arteriopatía de miembros inferiores los pacientes de nuestra serie presentaron un 36.2 % y un 48 % respectivamente. Estas cifras también son superiores a las extraídas de los pacientes del estudio NASCET de los que sólo el 8.2 % presentó alguna forma de cardiopatía y el 13 % de arteriopatía periférica crónica. Estas diferencias son debidas probablemente a que la mayoría de los pacientes asintomáticos provienen del Servicio de Cirugía Vasculuar y por tanto presentan una elevada prevalencia de arteriopatía periférica.

Un hecho también diferencial de nuestra serie con respecto a otras de la literatura es el método utilizado para la gradación de la estenosis. En la mayor parte de los estudios<sup>153, 157</sup> se utiliza la angiografía cerebral como patrón oro para el diagnóstico del grado de estenosis; en la presente tesis en el 55.8 % de la población se utilizó el eco-Doppler como único método diagnóstico en la gradación de la estenosis dados los resultados de validación de nuestro laboratorio de hemodinámica llevada a cabo en 1996<sup>87</sup> , según los cuales la arteriografía de troncos supraórticos estaría

indicada sólo de manera selectiva, de tal forma que en las lesiones unilaterales superiores al 70 % sin lesión contralateral significativa el diagnóstico de la estenosis puede realizarse solo mediante eco-doppler siempre y cuando la fiabilidad de la exploración sea adecuada.

## **5.2. MORFOLOGÍA DE LA PLACA CAROTÍDEA Y CLÍNICA NEUROLÓGICA.**

Fisher<sup>185</sup> en 1962, fue uno de los primeros investigadores que analizó la histopatología de la placa carotídea bajo la hipótesis de que los eventos cerebrales isquémicos podrían ser debidos a embolismos cerebrales procedentes del trombo formado en la superficie de la placa aterosclerótica ulcerada. Un año más tarde, Julian y cols.<sup>186</sup> relacionaron la presencia de clínica con la ulceración en la placa aterosclerótica carotídea. Imparato y cols.<sup>187</sup> en 1983 y, posteriormente, otros<sup>188, 189, 190</sup> introdujeron el concepto de hemorragia intraplaca y su relación con la progresión de la placa carotídea y la aparición de eventos neurológicos. Para la mayoría de estos autores la morfología de la placa aterosclerótica de la arteria carótida interna juega un papel tan importante al menos como el de la reducción del diametro de la luz del vaso: la mayor parte de los estudios relacionan la presencia de ulceración y hemorragia intraplaca con un aumento en la producción de ictus. Si bien el establecimiento de estos conceptos es muy importante para el conocimiento de la patogenia del ictus isquémico de origen carotídeo, ahondar en los mecanismos asociados a los mismos lo es más.

La disrupción de la superficie endotelial es la característica morfológica que se presenta con mayor frecuencia en enfermos sintomáticos debido a la formación de agregados plaquetarios en la superficie cruenta de la placa con el consiguiente aumento de su capacidad embolígena. Así, Fryer<sup>191</sup>

analizando 91 placas carotídeas encuentra que el 66 % pertenecían a enfermos con antecedente de ictus isquémico frente al 30 % en enfermos asintomáticos. Para Zukowski y cols.<sup>192</sup> la ulceración de la placa también predispone al infarto cerebral : 62 % de las placas ulceradas se asocian a infarto cerebral homolateral versus el 8 % de las no ulceradas. Por el contrario, Lusby y cols.<sup>193</sup> no encuentran ninguna placa ulcerada en enfermos asintomáticos. Avril y cols.<sup>190</sup> también concluyen que esta característica morfológica contribuye a una mayor frecuencia de déficit neurológico. En la serie de McCarthy y cols.<sup>194</sup> el 69 % de las placas con ulceración pertenecían a pacientes sintomáticos frente al 13 % de asintomáticos. El trabajo que incluye un mayor número de casos correlacionando el examen anatomopatológico y la presencia o ausencia de clínica neurológica fue realizado por Park y cols.<sup>195</sup> en 1998 quienes concluyen que existe una alta prevalencia de placa ulcerada en pacientes con ictus previo (79 %) frente al 45 % en individuos sin este antecedente.

Cuando la presencia de ulceración se estudia por métodos distintos al examen anatomopatológico los resultados son similares. Así, en una revisión de pacientes pertenecientes al estudio NASCET<sup>196</sup> existe un elevado riesgo de ictus en aquellos pacientes con placa ulcerada evidente en el examen angiográfico: en pacientes aleatorizados a tratamiento médico con estenosis carotídea superior al 70 % y con placa no ulcerada , el riesgo de ictus ipsilateral a los 24 meses fue del 21.3 % frente al 43.9 % en pacientes que presentaban ulceración en el examen arteriográfico.

Por el contrario, Imparato y cols.<sup>187</sup> y Fisher<sup>185</sup> no encuentran asociación entre la ulceración y el evento neurológico. En la investigación llevada a cabo por los primeros realizada en 376 especímenes carotídeos, el 48 % de los enfermos sintomáticos presentaban ulceración, pero esta alteración morfológica también estuvo presente en el 41 % de los enfermos sin

antecedente de clínica neurológica. Para el segundo autor las frecuencias para los mismos parámetros fueron del 49 y 42 % respectivamente.

Los resultados obtenidos en la presente tesis están en la línea que relaciona la disrupción del endotelio con el aumento de la capacidad embolígena de la placa : todos los especímenes que presentaron ulceración en el examen microscópico pertenecían a enfermos sintomáticos (45 /54, 83 .3 % ). Un aspecto a tener en cuenta cuando se estudia la relación clínica-patológica es las características del ictus isquémico asociado : hubo una fuerte asociación entre la presencia de ulceración y de AIT como manifestación clínica predominante (80 % AIT y 20 % infarto cerebral). En el grupo de pacientes con AIT la localización fue retiniana en el 72 .2 % de los casos. En los resultados publicados por Fisher y Ojemann en 1986<sup>108</sup>, aunque no encuentran relación entre ulceración y evento neurológico, ésta estuvo presente en el 57 % de los que habían presentado clínica de AIT retiniano. Por el contrario, Park y cols.<sup>195</sup>, si bien encuentran una mayor frecuencia de placas ulceradas en pacientes sintomáticos ( 79 % frente 60 %), no aprecian diferencias significativas entre las dos categorías definidas para enfermos sintomáticos : el 77 % presentaron clínica de AIT y el 79 % de infarto cerebral. Los resultados citados anteriormente apoyan la hipótesis embolígena en el mecanismo fisiopatológico del ataque isquémico transitorio.

La hemorragia intraplaca, resultado bien de disecciones intraplaca debidas a las presiones sistólicas elevadas, de la rotura de los *vasa vasorum* o de fenómenos de neovascularización, constituye un hecho habitual cuando se analiza la morfología de la placa aterosclerótica de la arteria carótida interna. Imparato y cols.<sup>187</sup> consideran que la única característica de la placa asociada a un aumento en la incidencia de ictus es la presencia de difusión

sanguínea en la misma: de los 115 casos de su serie con esta característica el 82 % eran enfermos sintomáticos. Fisher <sup>185</sup> del mismo modo encuentra que dentro del grupo de enfermos sintomáticos el 49 % presentaron esta morfología frente al 18 % de los pacientes sin déficit neurológico previo. Persson y cols.<sup>188</sup> aportan datos que demuestran una relación muy significativa entre hemorragia intraplaca y clínica : esta característica aparece en el 95 % de los pacientes sintomáticos versus el 61 % de los asintomáticos.

Por otro lado, estudios como los de como Ammar y cols.<sup>197</sup> y Lennihan y cols.<sup>198</sup> no encuentran relación entre el antecedente de ictus y esta categoría histológica. En el primero se analizan 76 especímenes carotídeos y concluyen que el 91 % de los casos con esta morfología eran pacientes sintomáticos y el 78 % asintomáticos. En el segundo, los mismos valores fueron del 46 % y 53 % respectivamente.

Esta discordancia en los resultados puede explicarse por el hecho de que la definición de hemorragia intraplaca necesita especificación de la edad, de tal forma que aquellas más recientes traducirían fenómenos de desestabilización intraplaca que conducirían a la aparición de clínica neurológica. En 1982, Lusby y cols.<sup>193</sup>, clasifican la edad de la hemorragia intraplaca en reciente ( menos de 7 días, con células rojas intactas e infiltrado polinuclear) y antigua ( más de 7 días con disgregación de los hematíes y macrófagos cargados de hemosiderina) y encuentra que la hemorragia de características recientes estaba presente en el 81 % de sus pacientes sintomáticos, mientras que la de más edad apareció en el 90 % de las placas correspondientes a enfermos sin clínica neurológica. En este mismo sentido, Fryer y cols<sup>191</sup>. demuestran una fuerte asociación entre hemorragia intraplaca reciente y clínica neurológica ( 82 % de sintomáticos frente al 45 % en asintomáticos). Por el contrario, en el trabajo de Van

Damme y cols.<sup>111</sup> las características remotas y recientes de la hemorragia no discriminan entre enfermos sintomáticos y asintomáticos : de todas las placas complicadas con hemorragia reciente el 60 % fue en pacientes sin clínica versus el 69 % en pacientes con antecedente de manifestación neurológica. Para Hatsukami y cols.<sup>112</sup> la hemorragia intraplaca de menos edad constituye un indicador de inestabilidad de la placa que aumenta la probabilidad de asociación a clínica neurológica mientras que las sufusiones hemorrágicas de más edad se verían sometidas a un proceso de “curación “ ya sugerido en 1988 por Svinland y Torvik<sup>199</sup>.

En la presente tesis la hemorragia intraplaca estuvo presente en un 88.2 % del total de los pacientes; en el 58.8 % se trataba de pacientes que habían presentado clínica neurológica frente al 41.1 % que no la habían padecido; es decir, no existió prácticamente asociación entre ambas. Cuando analizamos la edad de la misma estas diferencias se hacen palpables de tal forma que las que fueron consideradas recientes ( 48.8 % ) pertenecían a pacientes con evento neurológico previo en el 84 % de los casos frente al 16 % de enfermos asintomáticos. Si se consideran las manifestaciones de la clínica neurológica existe una asociación más fuerte entre hemorragia intraplaca reciente y ataque isquémico transitorio : el 72.9 % de AIT frente al 27 % de infartos cerebrales.

Dado que la ulceración y la hemorragia intraplaca no son características excluyentes hemos estudiado la asociación de ambas y su relación con la aparición de eventos neurológicos : los trabajos de Persson y cols.<sup>188</sup> y Van Damme y cols.<sup>111</sup> constatan el hecho de que si se presentan juntas las dos características citadas anteriormente aumenta la probabilidad de la placa para producir síntomas. Imparato y cols<sup>187</sup>, no encuentran estas diferencias debido probablemente a la no consideración de la edad de la placa en su

estudio. En esta serie, se encontraron ambas morfologías en el 31.3 % de las placas y se trataba en un 82 % de enfermos sintomáticos.

La presencia de trombo fresco en la superficie luminal expuesto al flujo sanguíneo es un condicionante importante en la fisiopatología del déficit neurológico isquémico. Gunning y cols. en 1964<sup>200</sup> comunican una elevada prevalencia de trombo adherido a la placa carotídea en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea inmediatamente después de haber presentado clínica neurológica. Harrison y Marshall<sup>201</sup> posteriormente confirmaron estos hechos: el 66 % de los individuos operados en un tiempo inferior a un mes desde el último episodio neurológico tenían una placa con trombo fresco. En el trabajo de Van Damme y Vivario<sup>111</sup>, observan en un 20 % de los casos este hecho anatomopatológico, el 23 % en enfermos sintomáticos y el 5 % en asintomáticos. En el presente estudio la presencia de trombo fresco tuvo lugar en un 8.8 % de los casos y en todos ellos se trataba de pacientes con antecedente de evento neurológico en la semana previa a la intervención.

Debido a que en los enfermos sintomáticos existe un intervalo de tiempo entre los síntomas y la cirugía, los hallazgos anatomopatológicos no siempre reflejan el estado de la placa en el momento de la producción del evento; se hace por tanto necesario distinguir entre placas con “inestabilidad” reciente y tardía tal y como señalan Van Damme y Vivario<sup>111</sup>: en su serie la ulceración, la hemorragia intraplaca reciente y el trombo fresco son típicas de aquellos paciente en los que el intervalo entre los síntomas y la cirugía fue inferior de 48 horas o menor de 1 semana, con una prevalencia del 90 % y 83 % respectivamente.

En nuestra serie los enfermos intervenidos en menos de 72 horas presentaron ulceración y hemorragia intraplaca reciente en el 90 % y el 95.4



% de los casos respectivamente, además, todas las placas con trombo fresco pertenecen a pacientes operados en el mismo lapso de tiempo. En aquellos casos con un intervalo menor de 1 semana los resultados para las mismas variables han sido del 90 % en ambos casos. No obstante, no todos los enfermos sintomáticos presentaron placas con características de inestabilidad reciente, sino que por el contrario tenían placas de ateroma organizada y estable. Esta aparente paradoja no invalida, sin embargo, la presunción de una correlación entre cambios en la morfología de la placa y los síntomas neurológicos, el intervalo de tiempo transcurrido entre la clínica y la cirugía podría ser suficiente para que se lleven a cabo los fenómenos de “curación “ de la placa que incluyen invasión por tejido de granulación, organización del trombo mural y angiogénesis con neocapilares.

En resumen, se puede concluir que existe una clara relación entre la morfología de la placa carotídea y la presencia de clínica neurológica. Se pueden distinguir dos tipos bien diferentes de placas : la estable y la inestable o complicada. La primera está constituida desde el punto de vista morfológico por abundante tejido de granulación, hemorragia intraplaca antigua con hemosiderina y neovasos; la mayor parte de las veces conserva intacto el endotelio debido, probablemente, a fenómenos de reepitelización. Este tipo suele estar presente en pacientes asintomáticos o con antecedente neurológico de más de 120 días. La placa inestable se caracteriza por hemorragia intraplaca reciente con hematíes sin degradar asociada o no a disrupción de la superficie endotelial que contribuye a la formación de trombo in situ; estas placas son más frecuentes en pacientes sintomáticos desde el punto de vista neurológico. En definitiva, el ateroma carotídeo se ha de entender como un proceso sujeto a períodos de “inestabilización” seguidos de otros de “curación “ en los que aumenta o disminuye su capacidad para provocar isquemia cerebral.

Cabe preguntarse ahora que mecanismos biológicos ponen en marcha la desestabilización de la placa; la determinación de las células implicadas en este proceso ayuda, sin duda, a comprender estos hechos. No obstante, antes de analizar los diferentes tipos celulares presentes en la placa es necesario considerar el otro factor determinante del riesgo de isquemia cerebral : el grado de estenosis.

Existe una relación clara y probada entre el grado de estenosis arterial y la existencia de manifestaciones clínicas neurológicas; la estenosis carotídea inferior al 50 % rara vez se asocia con ictus isquémico sea en forma de AIT o infarto cerebral; por tanto, parece lógico pensar que la concomitancia de ambos hechos aumenten la capacidad para producir isquemia cerebral. No obstante, cuando se analiza conjuntamente el grado de estenosis, la morfología de la placa y las características del evento neurológico se obtienen datos que explican en cierta medida distintos mecanismos de producción de la isquemia cerebral. En el presente trabajo, de los 54 pacientes sintomáticos 3 tenían una estenosis comprendida entre el 51-70 % , 2 habían presentado AITs y 1 un infarto cerebral y en el examen morfológico todos presentaban ulceración y 2 hemorragia intraplaca reciente. Los pacientes con estenosis superior al 70 % (n=37) presentaron ulceración en el 86.4 % y hemorragia intraplaca reciente en el 97.2 % y la manifestación clínica fue en forma de AIT en el 81 %. Los pacientes con estenosis calificada de preclusiva (n=14 ) presentaron la clínica en forma de infarto cerebral (de territorio frontera) en el 71.4 % y sólo en un 21.5 % se objetivó ulceración. Estos hechos podrían ser explicados por la pérdida de endotelio que tiene lugar en las estenosis preclusivas debido al efecto Venturi, por lo que las placas que conforman estas estenosis estarían menos expuestas a la desestabilización por ser el endotelio el desencadenante de estos procesos.

De las diferentes series de la literatura <sup>109, 111, 112, 191</sup> sólo Fisher y cols<sup>108</sup> analizan la morfología y el grado de estenosis, pero lo hace en relación a la luz residual medida microscópicamente y no al grado de estenosis medido preoperatoriamente como en nuestro caso por lo que los resultados no son comparables totalmente. Sin embargo, para este autor cuando la luz residual es inferior a 1 mm (presumiblemente se trataría de una estenosis muy severa) lo que ocurre en 14 casos de su serie, el evento más frecuente fue en forma de AIT.

A la luz de estos resultados se puede concluir que la estenosis de la arteria carótida interna es un sustrato anatómico necesario en la producción del ictus mientras que la morfología de la placa tiene un papel importante en el tipo de ictus. Así, las placas inestables podrían asociarse a ataques isquémicos transitorios debido a fenómenos de microembolización, mientras que en las estenosis muy cerradas o preoclusivas el mecanismo de producción del ictus se debería más a hipoperfusión que a microembolias.

### **5.3. INMUNOCITOLOGÍA DE LA PLACA CAROTÍDEA.**

En los dos últimos años el carácter inflamatorio de la aterosclerosis, propuesto por Ross<sup>68</sup> en 1993, ha recobrado un nuevo impulso y las líneas de investigación de la aterosclerosis se encauzan hacia el estudio de los monocitos y linfocitos T como células responsables de los fenómenos de desestabilización de la placa de ateroma.

Trabajos recientes<sup>202, 203, 204</sup> sugieren que la inflamación juega un papel importante en el desarrollo de las complicaciones asociadas con la aterosclerosis en tanto que contribuye a la inestabilidad de la placa aterosclerótica. En ella los linfocitos T expresan moléculas de superficie y liberan citoquinas indicativas de activación antigénica específica<sup>205</sup> como el interferón  $\gamma$ <sup>206</sup> que estimula la liberación por parte de los macrófagos de proteasas como la metaloproteinasa y la catepsina S<sup>207</sup>, y éstas a su vez degradan los componentes de la matriz extracelular y promueven la disrupción del endotelio, estimulando así mismo la liberación de sustancias protrombóticas como el factor tisular<sup>208</sup>.

Algunos autores han estudiado estos hechos en lesiones coronarias y aórticas : Van der Wal y cols.<sup>209</sup> demuestran el acúmulo local de macrófagos y linfocitos T en zonas de erosión de la íntima; sin embargo, este estudio es criticable metodológicamente por 2 hechos: en primer lugar el haber sido realizado en autopsias de pacientes con trombosis coronaria aguda e infarto de miocardio fatal y, por otro, el estudio no incluye un grupo control sin clínica y/o evidencia morfológica de inestabilidad de la placa. Moreno y cols.<sup>210</sup> encuentran una relación entre presencia de macrófagos y angina inestable; tampoco analizan el papel de estas células en los hechos anatomopatológicos de la placa. Es importante reseñar, que si bien los

estudios en arterias coronarias pueden aportar datos sobre los mecanismos patogénicos de la aterosclerosis, no son del todo comparables con los acontecimientos que tienen lugar en la placa carotídea ya que existen diferencias entre uno y otro territorio: las coronarias son arterias musculares, las carótidas elásticas; las primeras soportan tensiones diastólicas, las segundas también sistólicas; y los mecanismos de vasoreactividad también son diferentes. Por ello es probable que los mecanismos intrínsecos que actúan sobre la placa de uno y otro territorio sean diferentes.

Respecto al estudio de la placa carotídea Carr y cols <sup>113</sup> en 1997 comparando las características anatomopatológicas y los tipos celulares de 61 placas encuentran diferencias entre el porcentaje de macrófagos de las placas que presentan disrupción endotelial en comparación con las que no, en la primeras el porcentaje es del 84.2 % frente al 43.5 % de las segundas; del mismo modo los linfocitos T son más frecuentes en las placas ulceradas que en las que conservan el endotelio integro ( 71.1 % versus 43.5 %). En la misma línea Parodi y cols.<sup>211</sup> concluyen que la ulceración de la placa se caracteriza por un infiltrado mononuclear. Por el contrario, Jander y cols <sup>212</sup> no encuentra relación entre la presencia de ulceración y hemorragia intraplaca y el mayor o menor número de macrófagos y linfocitos T en la placa, pero sí en las placas con un contenido lipídico elevado. Sin embargo, estos mismos autores analizando estos tipos celulares en los pacientes con y sin antecedente de clínica neurológica concluyen que la infiltración por estas células se asocia más a los pacientes con ictus isquémico previo.

En nuestro estudio, las características que confieren a una placa el calificativo de “inestable”, esto es aquellas que presentan ulceración y/o hemorragia intraplaca reciente, son el aumento en la densidad de las células estudiadas (macrófagos, linfocitos T y , linfocitos T activados), lo que apoya

la hipótesis que relaciona los fenómenos de desestabilización de la placa carotídea con procesos mediados por células inflamatorias.

Al considerar a la relación existente entre el acúmulo de células inflamatorias en la placa carotídea y la mayor o menor frecuencia de evento neurológico, y ya que las placas caracterizadas como inestables pertenecían a aquellos pacientes con antecedente de clínica neurológica, se podría inferir que la presencia de células inflamatorias en la placa se asocia a una mayor frecuencia de producción de ictus isquémico.

La relación temporal precisa entre el acúmulo de macrófagos y la inestabilización de la placa es desconocida y cabe preguntarse si la infiltración por células inflamatorias crónicas es causa o consecuencia. La hipótesis que responde con mayor plausibilidad biológica a esta cuestión sería, a nuestro juicio, aquella según la cual cuando existe la disfunción endotelial se favorece la liberación de estímulos inflamatorios por la propia pared vascular lo que hace que los monocitos se adhieran a la pared y penetren en la misma, los macrófagos infiltrantes liberan distintas citoquinas y en último término se potencia la disfunción endotelial apareciendo entonces los fenómenos de progresión y desestabilización de la placa.

#### **5.4. FIABILIDAD DEL DOPPLER TRANSCRANEAL PARA LA DETECCIÓN DE LA PLACA DE RIESGO.**

Considerando a la placa carotídea como una potencial fuente embolígena la posibilidad de determinar aquellos periodos en los que ocurren fenómenos de desestabilización podría aumentar nuestra capacidad de selección de los pacientes en distintos grupos de riesgo. Se han propuesto distintos métodos diagnósticos con este fin; uno de ellos es el Doppler transcraneal que es capaz de detectar de manera indirecta las consecuencias de la placa inestable mediante la detección de microembolias cerebrales secundarias a la misma.

En nuestro estudio la prevalencia de MES ha sido del 13.6 % ( 9 de las 66 arterias estudiadas) que es un porcentaje algo inferior a las documentadas por otros autores. Forteza y cols.<sup>213</sup> Identifican MES en 20 arterias de las 69 estudiadas (29 %) y Orlandi y cols<sup>130</sup> lo hacen en 29 de las 124 arterias que constituyen su serie (23.3 %). Estas diferencias pueden explicarse en base a tres hechos que caracterizan actualmente al estudio con Doppler transcraneal, a saber, la diferente sensibilidad de los aparatos utilizados, las diferencias de interpretación entre los observadores y los distintos tiempos de monitorización considerados según los diversos autores.

En todos los casos la presencia de MES ocurrió en pacientes con estenosis superior al 70 %. Aunque algunos autores documentan la aparición de estas señales en estenosis carotídeas inferiores al 70 %, como en el trabajo de Ries y cols.<sup>131</sup> que encuentra una prevalencia de las mismas para estenosis superior al 70 % del 23.5 % frente al 3.4 % en estenosis entre

el 51-70 % o de Orlandi y cols.<sup>130</sup> describen porcentajes del 42.2 % y 17.9 % para ambos grado de estenosis carotídea.

La asociación entre MES y clínica neurológica en pacientes con estenosis carotídea superior al 70 % también es un hecho probado como lo demuestran las series de Siebler y cols.<sup>133</sup>, Steiinetz y cols.<sup>214</sup> y Markus y cols.<sup>215</sup>. En la primera, una serie de 33 pacientes sintomáticos y 56 asintomáticos, la aparición de estas señales tuvo lugar en el 82 % para el primer grupo y en el 16 % para el segundo; la segunda con una casuística de 61 pacientes con antecedente neurológico previo y 68 asintomáticos aporta cifras de prevalencia prácticamente iguales que el anterior : 85 y 16 % respectivamente; en la tercera también existen diferencias entre ambos grupos, aunque menos manifiestas: 38 % y 3.5 %. Los resultados extraídos de nuestro estudio apoyan los anteriores al encontrar que un 88.8 % de los pacientes en los que se detectaron MES pertenecían a la categoría de sintomáticos frente al 11.1 % de los que no habían presentado ictus isquémico previo.

Si bien la detección de MES es más frecuente en pacientes con estenosis superior al 70 % la monitorización de estas señales es negativa en muchos casos de pacientes con estenosis de alto grado por lo que parece lógico pensar que existe un factor distinto de la reducción de flujo que explique la aparición de las mismas. La hipótesis más plausible que explicaría este fenómeno es la presencia de una placa carotídea “inestable” con alta capacidad embolígena, que sería la fuente de las MES. Siguiendo esta hipótesis se han realizado estudios que correlacionan la presencia de MES y las características morfológicas de la placa. El más representativo fue llevado a cabo por Sitzer y cols.<sup>216</sup> en 1995 quienes estudiaron en 40 especímenes carotídeos las características que se asocian a la presencia de



estas microembolias y concluyen que la ulceración y el trombo fresco en la superficie luminal son las alteraciones que se relacionan de forma estadísticamente significativa con la aparición de señales características en la monitorización con DTC.

Nuestros resultados confirman estos hallazgos : las características morfológicas que se asocian de forma significativa con la presencia de MES son aquellas que definen a la placa carotídea inestable, es decir, la ulceración y la hemorragia intraplaca reciente. Además, al estudiar la celularidad de estas placas observamos una elevada densidad de macrófagos y linfocitos T en aquellas placas procedentes de los pacientes que habían dado positivo para la monitorización de MES. Estos resultados son similares a los de Jander y cols<sup>209</sup> en lo que hace referencia a la disposición de la celularidad : la presencia de microembolismo se asocia con un aumento de los macrófagos en la placa; sin embargo, esta infiltración no se correlaciona de manera significativa con la presencia de ulceración en la superficie luminal o la presencia de trombo en la misma.

De todo lo anterior podemos decir que la presencia de microembolias cerebrales detectadas mediante Doppler transcraneal, en pacientes donde se hayan excluido previamente otras fuentes de microembolias, podría traducir la existencia de una placa con elevada capacidad embolígena, si bien son necesarios otros factores concomitantes entre los que el más importante sería el grado estenosis de la ACI.

También hemos analizado la fiabilidad de esta prueba para la detección de microembolias cerebrales. Los resultados de alta especificidad y valor predictivo positivo confirman que la detección de microembolias mediante

Doppler transcraneal es útil para la definición más precisa de poblaciones de riesgo entre los pacientes con patología carotídea.

En resumen, creemos que el sustrato anatómico que condiciona la estenosis cerrada de la arteria carótida interna extracraneal es necesario para la producción de isquemia cerebral, pero las características de la placa carotídea podrían determinar mayor predisposición para la presentación de evento neurológico de tal forma que las placas inestables, caracterizadas por la presencia de ulceración de la superficie endotelial, por hemorragia intraplaca o por la presencia de trombo reciente en la superficie cruenta de la misma estarían presentes en los pacientes sintomáticos con mayor frecuencia que en los asintomáticos. Por otro lado, es factible la relación entre la inmunidad celular y los fenómenos de complicación de la placa aterósclerótica dado el aumento de macrófagos y linfocitos T en las placas inestables. El Doppler transcraneal presenta una alta fiabilidad para la confirmación de la presencia de estas placas por lo que constituye un método diagnóstico importante para la definición de subpoblaciones de riesgo de ictus isquémico.

## ***7. BIBLIOGRAFÍA.***

---

- <sup>1</sup> **Virchow R.** Phlogose und Trombosein Ggfasssystem Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftliche. Medezin. Frankfurt-am Main : Medinger Sohn, 1856; 458-462.
- <sup>2</sup> **Manon JE,** Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O' Connor GT et al. The primary prevention of myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 326 : 1406-1416.
- <sup>3</sup> **Fisher CM.** Occlusion of the carotid arteries: further experiences. Arch Neurol 1954; 72: 187-204.
- <sup>4</sup> **Fisher CM.** Lacunes-small deep infarcts.Neurology 1965; 15:774-778.
- <sup>5</sup> **North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators** :Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991;325: 445.
- <sup>6</sup> **European Carotid Surgery Triallist Collaborative Group** : Medical Ressssearch Council European Group Carotid Surgery Trial : Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29 %) carotid stenosis. Lancet 1991.; 337:1235-1243.
- <sup>7</sup> **Pérez Casas A.** Arterias del neuroeje. En : Morfología, estructura y función de los centros nerviosos. Ed: Paz Montalvo. Valladolid. 1977 (3ªEd): 272-294.
- <sup>8</sup> **Deutsch LS.** Anatomy and Angiographic Diagnosis of Extracranial and intracranial vascular disease. En : Vascular Surgery. Rutherford (2) 1744-1771.

- <sup>9</sup> **Soria MA**, Gómez Bosque P. La circulación arterial cerebral. Valladolid, Ed. Científico Castellana, 1986. 25-34.
- <sup>10</sup> **Nordström CH**, Rehnccrona S, Siesjö BK. Cerebral metabolism. En : Neurological Surgery. Youmans, JR. Eds. 3 Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia:1990:623-651.
- <sup>11</sup> **Sanchez Pérez RM**, Moltó JM, Matías-Guiú. Aterosclerosis y enfermedad cerebrovascular: aspectos etiopatogénicos. Clin Invest Arterioesclerosis 1999;11:196-203.
- <sup>12</sup> **Alvarez Sabín J**. Fisiopatología del ictus isquémico. En : Ictus isquémico. Barcelona. Alvarez Sabín J. Ed. IDEPSA. 1998: 12-16.
- <sup>13</sup> **Férrnandez Samos R**. Anatomía y fisiología de la isquemia cerebrovascular de origen extracraneal. En: Isquemia cerebrovascular de origen extracraneal. Barcelona. Matas Docampo Manuel. Ed. Centro de documentación de laboratorios Uriach. 1992 : 5-23.
- <sup>14</sup> **The World Health Organization MONICA Project**. Ecological analysis of the association between mortality and major risk factors of cardiovascular disease. Int J Epidemiol 1994;23:505-516.
- <sup>15</sup> **Thorvaldsen P**, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas A, Schroll M for the WHO MONICA Project. Stroke incidence, case fatality and mortality in the WHO MONICA Project. Stroke 1995; 19: 668-674.
- <sup>16</sup> **Caicoya M**, Rodríguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blázquez C. Incidencia del accidente cerebrovascular en Asturias: 1990-1991. Rev Neurol 1996; 24:806-811.

- <sup>17</sup> **Gil Peralta A**, López Pousa S. Epidemiología. En : Martí Vilalta JI, editor. Enfermedades vasculares cerebrales. Barcelona: Ed. MCR, 1993; 1:90-95.
- <sup>18</sup> **López Pousa S**, Vilalta J, Llinas J. Incidencia de la enfermedad cerebrovascular en España: estudio en un área rural de Girona. Rev Neurol 1995; 23:1074-1080.
- <sup>19</sup> **Matías-Guiú J**. Epidemiología descriptiva del accidente vascular cerebral. En : Matías-Guiú, editor. Neuroepidemiología. Barcelona. Ed.Prous, 1993; 2:1523-1527.
- <sup>20</sup> **Brotos C**, Rue M, Rivero E, Pérez G. Tendencias of mortality from cardiovascular diseases in Catalonia:1975-1992. Neuroepidemiology 1993;101:604-608.
- <sup>21</sup> **Matsumoto N**, Whisnant JP, Kurland LT, Okazaki H. Natural history of stroke in Rochester, Minnesota : an extension of a previous study,1955 through 1969.Stroke 1973; 4:20-29.
- <sup>22</sup> **López Pousa S**, Vilalta J, Llinas J. Prevalencia de la enfermedad cerebrovascular en España: estudio en un área rural de Girona. Rev Neurol 1995; 23:1081-1086.
- <sup>23</sup> **Bermejo F**, Gabriel R, Morales JM. Stroke and TIA in old people in four districts of Madrid, Spain: data from a population based study. Neuroepidemiology 1993; 12:12-126.

<sup>24</sup> **Documentos técnicos de Salud Pública N° 30. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales.** Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la Comunidad de Madrid.. A. Garandillas, I Galán 1995; 9-16.

<sup>25</sup> **Sociedad Española de Aterosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna y Liga de la Lucha contra la Hipertensión Arterial.** Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Clin Invest Arteriosclerosis.1994;6:62-102.

<sup>26</sup> **Zuiber M,** Mas JL. Epidemiology of cerebral infarction. 1994;37:7-10

<sup>27</sup> **Comité de Expertos para el Documento de Consenso sobre la Aterotrombosis.** Consenso sobre aterotrombosis. Clin. Invest Arterioesclerosis, 1998 ; 10: 3-33

<sup>28</sup> **Sacco RI,** Hauser WA, Mohr Jp. Hospitalized stroke incidence in blacks and hispanics in Northern Manhattan. Stroke 1991; 22:1491-1496.

<sup>29</sup> **Brass LM,** Isaacsohn JI, Merikangas KR, Robinette CD. A study of twins and stroke. Stroke 1992 ;23:221-223.

<sup>30</sup> **Graffagnino C,** Gasecki Ap, Doig GS, Hachinski VC. The importance of family history in cerebrovascular disease. Stroke 1994; 25:1599-1604.

<sup>31</sup> **Alberts MJ.** Genetic aspects of cerebrovascular disease. Stroke 1991; 22: 276-280.

<sup>32</sup> **Davis Ph,** Dambrosi JM, Shoemberg BS, Schoenberg Dg, Pritchard A, Lillierfield AM,Whisnant JP. Risk factors for ischaemic stroke: a prospective study in Rochester. Minnesota. Ann Neurol 1987; 22: 319-32

- <sup>33</sup> **Swales JD**. Current status of hypertensive disease treatment: Results from Evaluation and Interventions for systolic blood pressure Elevation : Regional and Global (EISBERG) project. *J Hypertens Suppl* 1999; 17:15-19.
- <sup>34</sup> **Shinton R**, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
- <sup>35</sup> **Hankey GJ**. Smoking and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999;4:207-211.
- <sup>36</sup> **Allen DR**, Browse NL, Rutt DI, et al. The effect of cigarette smoking, nicotine and carbon monoxide on the permeability of the arterial wall. *J Vasc Surg* 1988;139-152.
- <sup>37</sup> **Wolf PA**, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a factor risk for stroke, The Framingham Study. *JAMA*. 1988;259:1025-1029.
- <sup>38</sup> **Kannel WB**, D'Agostino RB, Wilson PW et al. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience. *Am Heart J* 1990;672-676.
- <sup>39</sup> **Beks PH**, Mackaay AJ, de Vries H, et al. Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population : The Hoorn Study, *Diabetología* 1997;3:290-298.
- <sup>40</sup> **Rader DJ**, Brewer HB Jr. Lipoprotein (a) . Clinical approach to a unique atherogenic lipoprotein. *JAMA* 1992;267:1109-1112.



- <sup>41</sup> **Lawn RM**. Lipoproteína (a) en la enfermedad cardíaca. *Investigacion y Ciencia*.1992;8: 14-21.
- <sup>42</sup> **Gorelick PB**. The status of alcohol as a risk factor for stroke. *Stroke* 1989; 20: 1607-1610.
- <sup>43</sup> **Ernst E**, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a metanalysis and review of the literature. . *Stroke* 1986; 20: 1507-1510.
- <sup>44</sup> **Álvarez Sabín J**, Turón J, Montaner J, Malinow R, Codina A. Homocisteína plasmática en pacientes con ataques isquémicos transitorios. *Med Clin* 1999;113:531-532.
- <sup>45</sup> **Danesh J**, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease : is there a link? *Lancet* 1997;350:430-436.
- <sup>46</sup> **Alvarez Sabín J**, Bosch Blancafort J. Epidemiología y evolución del ictus isquémico. En : *Ictus isquémico*. Barcelona. Alvarez Sabín J. Ed. IDEPSA. 1998: 6 -11.
- <sup>47</sup> **Azevedo E**, Ribeiro JA, Lopes F, Martins R, Barros H. Cold : a risk factor for stroke?. *J Neurol* 1995;242:217-221.
- <sup>48</sup> **Wallace DC**. A study of the natural history cerebral vascular disease. *Med J Aust*.1967;1:90-93.
- <sup>49</sup> **Baker RN**, Schwartz WS, Ramseyer JC. Prognosis among survivors of ischemic stroke. *Neurology*. 1968;18:133-136.

<sup>50</sup> **Wiebers DO**, Whisnant JP. En: Transient Ischemic Attacks. New York, Marcel Dekker 1982. 8-12.

<sup>51</sup> **Grigg MJ**, Papadakas K, Nicolaidis AM et al . The significance of cerebral infarctation and atrophy in patients with amaurosis fugax and transient ischemic attacks in relation to internal carotid artery stenosis. A preliminary report .J Vasc Surg 1988;7:215-222.

<sup>52</sup> **Warlow CP**. Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis?.Lancet 1995;345:1254-1255.

<sup>53</sup> **Osborn AG**, Anderson RE : Angiographic spectrum of cervical and intracranial fibromuscular dysplasia.Stroke 1977;8:116-120.

<sup>54</sup> **Houser OW**, Baker HL. Fibrovascular displasia and other uncommon diseases of the cervical carotid artery: Angiographic aspects. Am J Roentgenol.1968;104: 201-209.

<sup>55</sup> **Moreau P**, Albat B, Thevenet A. Fibromuscular dysplasia and other uncommon diseases of the cervical carotid artery: Long term results.J Cardiovasc Surg 1993;34:465-472.

<sup>56</sup> **Quattlebaum JK Jr**, Wade JS, Whiddon CM : Stroke associated with elongation and kinking of the carotid artery :Long-term follow-up. Ann Surg1973;177: 572-574.

<sup>57</sup> **Poindexter JM Jr**, Patel KR, Klauss RH. Management of kinked extracranial cerebral arteries. J Vasc Surg 1987; 6: 127-130.

- <sup>58</sup> **Desai B**, Toole JF, . Kinks, Coils and carotids: A review. Stroke 1975; 6 : 649-653.
- <sup>59</sup> **Hall S**, Buchbinder R. Takayasu's arteritis. Rheum Dis Clin North Am 1990; 16:411-415.
- <sup>60</sup> **Hart RG**, Easton JD. Dissections .Stroke 1985; 16:925-927.
- <sup>61</sup> **Alvarez-Sabín J**. Arteriopatías no inflamatorias. Rev Neurol 1995 ; 23 (Supl 1):33-40.
- <sup>62</sup> **Stary HC**. Evolution and progression of atherosclerosis in the coronary arteries of children and adults. En: Bates Sr, Ganglioff Ec, editores. Atherogenesis and aging. Nueva York: Springer-verlag. 1987: 20-25.
- <sup>63</sup> **Stemme S**, Rymo I, Hansson GK. Polyclonal origin of T lymphocytes in human in atherosclerotic plaques. Lab Invest 1991; 65: 654-660.
- <sup>64</sup> **Mc Gill HC**. The pathogenesis of atherosclerosis. Clin Chem 1988; 34:833-839
- <sup>65</sup> **Brown MS**, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis.Science 1986; 223:34-37.
- <sup>66</sup> **Constantinides P**. The morphological basis for altered endothelial permeability in atherosclerosis. Adv. Exp.Med Biol.1977;82:969-974.
- <sup>67</sup> **Mc Millan GC**.Atherogenesis: the process from normal to lesion. Adv Exp Med Biol. 1978;104;3-10.

<sup>68</sup> **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993;362:801-809.

<sup>69</sup> **Benditt EP,** Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotics plaques. Proc Natl Acad Sci. 1973 ;70: 1753-1756.

<sup>70</sup> **Pearson TA,** et al. Clonal characteristics of fibrous plaques and fatty streaks from human aortas. Am J Pathol 1975 ;81:379.

<sup>71</sup> **Alvarez Sabin J,** Molins Girbau M, Sumalla Suñé J, Codina Puiggrós A. Clínica y síndromes arteriales..En: Isquemia cerebrovascular de origen extracraneal. Barcelona. Matas Docampo Manuel.Ed. Centro de documentación de laboratorios Uriach. 1992 : 15-23.

<sup>72</sup> **Harrison MJ,** lansek R, Marshall J. Clinical identification of TIAs due to carotid stenosis. Stroke 1986; 51: 391-392.

<sup>73</sup> **Brahme FJ.**CT diagnosis of cerebrovascular disorders : a review. Comp Tomogr 1978;2:173-181.

<sup>74</sup> **Mohr JP,** Biller J, Hilal SK, Yuh WT,Tatemichi TK, Heedges S et al. Magnetic resonance versus comoputed tomographic imaging in acute stroke. Stroke 1995; 26: 807-812.

<sup>75</sup> **Alvarez-Sabín J.** En : Ictus isquémico. Tomografía computarizada en el ictus isquémico. Ed : IDEPSA. Barcelona 1998. 36-50.

<sup>76</sup> **Holman BL,** Devous MD, Functional brain SPECT : the emergence of a powerful clinical method.J. Nucl med 1992;33:1888-1904.

- <sup>77</sup> **Strandness DE Jr.** Historical Aspects. En : Duplex scanning in Vascular disorders. New York,Raven Press 1993:1-26.
- <sup>78</sup> **Planiol TH,** Pourcelot L. La circulation carotidienne et cerebral.Nouv Presse Med, 1973;2:27.
- <sup>79</sup> **Pourcelot L.** Indications de l'ultrasonografie Doppler dans l'étude des vaisseaux peripheriques.RP.1975; 25:4671-4680.
- <sup>80</sup> **Barber FE,** Baker Dw, Stradness DE Jr. Duplex scanner II: for simultaneous imaging of artery tissues and flow. Ultrasonics Symposium Proceedings IEEE CAT 74ch0896-ISU,1974; 124-128.
- <sup>81</sup> **Zikerler RE,** Stradness DE, Felix WR. Carotid Artery Disease : Detection by Doppler, Imaging and Sound spectral Analysis. En : Felix WR,Jr.ed.Non Invasive Diagnosis of Peripheral Vascular Disease.New York,Raven Press,1988; 107-126.
- <sup>82</sup> **Strandness DE Jr.** Extracranial Arterial Disease: Duplex Scanning in Vascular Disorders.New York, Raven Press,1990; 92-100.
- <sup>83</sup> **Zwiebel WJ.** Spectrum analysis in carotid sonography. Ultrasound Med biol 1987.13 :625-629.
- <sup>84</sup> **Fujitani WR,** Mills JL, Wang LM, Taylor SM. The effect of unilateral internal carotid arterial occlusion upon contralateral duplex study: criteria for accurate interpretation. J Vasc Surg 1992;16:459-463.

<sup>85</sup> **Moneta GL**, Edwards JM, Chitwood RW et al. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70 % to 99 % internal carotid stenosis with duplex scanning. J Vasc Surg 1995; 17: 152-159.

<sup>86</sup> **Zikerler RE**, Strandness DE Jr. Extracranial Arterial Disease. En Strandness DE Jr ed. Duplex Scanning in Vascular disorders. New York, Raven Press, 1990; 92-120.

<sup>87</sup> **Fernández Valenzuela V**, Bellmunt Montoya S, Escribano Ferrer JM, Juan Samsó J, Allegue Allegue N, Alvarez Sabín J, Matas Docampo M. Indicaciones de endarterectomía carotídea sin arteriografía. Estudio de validación mediante eco-Doppler. Rev Neurol 2000; 31: 412-416

<sup>88</sup> **Sitzer M**, Siebler M, Steeinmtz H. Non-invasive Evaluation of internal Carotid Stenosis with Colour Doppler-Assisted Duplex Imagin. Clinic Radiol 1996;51: 24-27.

<sup>89</sup> **Crosgove D**, Why Do We Need Contrast Agents For Ultrasound?. Clinical Radiol 1996;51 : 1-4.

<sup>90</sup> **Escribano Ferrer JM**, Juan Samsó J, Royo Serrando J, Fernández Valenzuela V, Bellmunt Montoya S, Matas Docampo M. Use of ultrasound contrast in the diagnosis of carotid artery occlusion. J Vasc Surg 2000; (31): 736-741.

<sup>91</sup> **Saber JL**, Feldman E. Basic transcranial doppler examination : Technique and anatomy. En : Babikian VL, Wechsler LR .Eds. Transcranial Doppler Ultrasonography. St. Louis, Missouri: Mosby Year Book, 1993:11-28.

<sup>92</sup> **Molina C.** Doppler transcraneal en el ictus isquémico: accidente isquémico transitorio y el infarto cerebral En: Manual de Doppler transcraneal. ED. Aulamedica. Barcelona 2000; 97-104.

<sup>93</sup> **Cummings MJ**, Morrow IM. Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT angiography and conventional angiography. Am J Roengenol 1994; 163: 517-523.

<sup>94</sup> **Marks MP**, Napel S, Jordan TE, Enzann DR. Diagnosis of carotid artery disease: preliminary experience with maximum-intensity projection spiral CT angiography. AJR Am J Roetgenol. 1993;160: 1267-1271.

<sup>95</sup> **Polak JF**, Kalina P, Donaldson MC, O'Leary DH, Whittemore AD, Mannick JA. Carotid Endarterectomy: Preoperative evaluation of candidates with combined color sonography and MRA. Radiology 1993;186:333-338.

<sup>96</sup> **Cairols MA**, Cotillas J, Miralles M, Dolz J LL, Capdevila A. Accuracy of duplex scanning, arteriography and MRA for carotid imaging in surgical patients. En :Vascular imaging for Surgeons.Ed. Greehalgh, Saunders London.1995 ;107-119.

<sup>97</sup> **Masaryk AM**, Ross JS, DiCello MC, Modic MT, Paranandi L, Masaryk TJ. MR angiography of the carotid bifurcation: potential and accuracy. . Radiology 1995;183:133-136.

<sup>98</sup> **Casper J.** Bosatige Geschwulste und Arteriosklerose. Z. Krebsforsch 1932;36:354-361.

<sup>99</sup> **WHO**. Study Group on the classification of atherosclerotic lesions. Technical Report Series 1958; 143-147.

<sup>100</sup> **Holman RL**, Brown BW, Gore I, Mac Millan GC, Paterson JC, Pollack O et al. An index for the evaluation of arteriosclerotic lesions in the abdominal aorta. A report by the Committee on Lesions of the American Society for the Study of the Atherosclerosis. Circulation 1960; 28:1137-1148.

<sup>101</sup> **Giersten JC**. Atherosclerosis in an autopsy series. Chemical grading of atherosclerosis. Acta Path Microbio Scand. 1964;170: 17-24.

<sup>102</sup> **Robertson WB**. The geographic pathology in atherosclerosis. En : Crawford T, editors. Modern Trends in Pathology 2. Londres: Butterworths, 1967;124-137.

<sup>103</sup> **Sternby NH**. Atherosclerosis in a defined population. Acta Pathol Microbiol Scand 1968;194:23-31.

<sup>104</sup> **Férrandez-Britto JE**: Atherosclerotic lesion : a morphometric study applying a biometric system. Thesis of Doctor in Medical Sciences. Humboldt University of Berlin. 1987. Clin Invest Arteriosclerosis 1998 ; 10: 3-33.

<sup>105</sup> **Férrandez-Britto JE et al**. Atherosclerosis en la juventud: patomorfología y morfometría según edad y sexo utilizando el sistema aterométrico. Estudio PBDAY ( Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth). Investigación Multinacional de la OMS7 FISC (1986-1996 ). Clin Invest Arteriosclerosis 1997 ;10: 229-238.



- <sup>106</sup> **Stary HC**, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wisler RW. 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; 15: 1512-1531.
- <sup>107</sup> **Imparato AM**, Riles TS, Gorstein F. The carotid bifurcation plaque : pathologic findings associated with cerebral ischaemia. *Stroke* 1979; 10: 238-245.
- <sup>108</sup> **Fisher CM**, Ojemann RG. A clinico-pathologic study of carotid endarterectomy plaques. *Rev Neurol(Paris)* 1986;142:573-589.
- <sup>109</sup> **Avril G**, Batt M, Guidon R, Marois M, Hassen-Khoodja R. et al. Carotid endarterectomy plaques : correlation of clinical and anatomic findings. *Ann Vasc Surg* 1991;5:50-54.
- <sup>110</sup> **Feeley TM**, Leen EJ, Colgan MP et al. Histologic characteristics of carotid artery plaques. *J Vasc Surg* 1991; 13: 719-724.
- <sup>111</sup> **Van Damme H**, Vivario M. Pathologic aspects of carotid plaques : surgical and clinical significance. *Intern Angiology* 1993;12: 299-311.
- <sup>112</sup> **Hatsukami TS**, Marina S, Ferguson MT, Kirk W, Gordon D, Detmer P, Burns D, Alpers CH, Strandness Jr. Carotid plaque morphology and clinical events. *Stroke* 1997;28:95-100.

- <sup>113</sup> **Carr SC**, Farb A, Pearce, WH, Virmani r, Yao JST. Activated inflammatory cells are associated with plaque rupture in carotid artery stenosis. *Surgery* 1997; 122: 757-764.
- <sup>114</sup> **Husain T**, Abbott, Cr Scott Dj Gough MJ. Macrophage accumulation within the cap of caotid atherosclerotic plaques is associated with the onset of cerebral ischemic events. *J Vasc Surg* 1999;30:269-276.
- <sup>115</sup> **Gray-Weale AC**, GrahamJC, Burnett JR et al. Carotid artery atheroma : comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 676-681.
- <sup>116</sup> **Gerolaukos G**, Ramaswami, Nicolaides A. Characterisation of symptomatic and asymptomatic plaques using high resolution real time ultrasonography. *BR J Surg* 1993;80: 1274-1277.
- <sup>117</sup> **Pedro LM**, Pedro MM, Gonçalves I, Carneiro, et al Atheroma plaque of the carotid bifurcation : how to identify an “active” lesion? *Rev Port Cardiol* 1999; 699-708.
- <sup>118</sup> **Kessler C**, Griewing B. Ultrasound assessment of carotid plaque structure, *J.E.M.U* 1996;6: 357-360.
- <sup>119</sup> **Sitzer M**, Muller W, Rademacher J, Siebler M, Hort W, Kniemeyer HW, Steinmetz H. Color-flow Doppler assisted duplex imaging fails to detect ulceración in high grade internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* . 1996; 23: 461-465.

<sup>120</sup> **Streifler JY**, Eliasiwz M, Fox AJ et al. Angiographic detection of carotid plaque ulceration. Comparison with surgical observations in a multicenter study. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Stroke 1994;25: 1130-1132.

<sup>121</sup> **Edwards JH**, Kricheff II, Riles T, Imparato A. Angiographically undetected ulceration of the carotid bifurcation as a cause of embolic stroke. Radiology 1979;132:369-373.

<sup>122</sup> **Oliver TB**, Lammie GA, Wright AR, Wardlaw J, Patel SG, Peek R, Ruckley CV, Collie DA. Am J Neuroradiology 1999;20:897-901.

<sup>123</sup> **Gortler M**, Goldmann A, Mohr W, Widder B. Tissue characterisation of atherosclerotic carotid plaque by MRI: Neuroradiology 1995; 37:631-635.

<sup>124</sup> **Comité de Consenso del Noveno simposio internacional de hemodinamica cerebral**. Stroke 1995; 26 : 1123-1126.

<sup>125</sup> **Geordadis D**. et als. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. Stroke 1995; 25: 382-385.

<sup>126</sup> **Pugssley W**, Klinger I, Paschalis C, Aspey B, Newman S, Harrison M, Treasure T. Microemboli and cerebral impairment during cardiac surgery. J Vasc Surg. 1990; 24: 34-36.

<sup>127</sup> **Geordadis D**, Grosset DG, Kelman A, Faichney A, Lees Kr. Prevalence and characteristics of intracranial microemboli signals in patents with different types of prosthetic cardiac valves. Stroke 1994; 25: 587-592.

<sup>128</sup> **Markus HS**, Droste Dw, Brown M. Detection of asymptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound. Lancet 1994; 343: 1011-1012.

<sup>129</sup> **Segura T**. Deteccion de microembolias mediante DTC.I Curso de doppler transcraneal. Universitat Autònoma de barcelona. Barcelona1998.

<sup>130</sup> **Orlandi G**, Parenti G, Bertolucci A, Murri L. Silent Cerebral Microembolism in Asymptomatic and Symptomatic Carotid Artery stenosis. Eur Neurol 1997 ; 38 : 39-43.

<sup>131</sup> **Ries S**, Schminke U, Daffertshofer M, Hennerici M. High intensity transient signals (HITS) in patients with carotid artery disease. Eur J Med Res. 1996; 1 (7) : 328-330.

<sup>132</sup> **Khaffaf N**, Karnik R,Winkler WB, Valentin A, Slany J. Embolic stroke by compression manneuver durig transcranial doppler sonography. Stroke 1994;25:1056-1057.

<sup>133</sup> **Siebler M**, Kleinschmidt Am, Sitzler M, Steinmetz H. Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high grade internal carotid artery stenosis. Neurology 1994; 44: 615-618.

<sup>134</sup> **The Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group**. Preliminary report: findings from the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med, 1988;318:262-264.

<sup>135</sup> **Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group:** final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*, 1989;321:129-135.

<sup>136</sup> **Fields WAS,** Lemak N, Frankowiswi LM. Controlled Trial of aspirin in cerebral ischemia. *Stroke* 1977; 8:301-308.

<sup>137</sup> **Canadian Cooperative Study group:** A randomized trial of aspirine and sulfinpyrazone in threatened : *N Engl J Med* 1978; 299:53-59.

<sup>138</sup> **Bousser MG,** Eschwege E, Haaaguenau M et al: "AICLA" controlled trial of aspirine and dipiridamol in the secondary prevention of atherosclerothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14:535-541.

<sup>139</sup> **American-Canadian Cooperative Group:** Persantine aspirin trial in cerebral ischemia. *Stroke* 1985; 16: 406-410..

<sup>140</sup> **Swedish Cooperative Study:** high-dose acetylsalicylic acid after cerebral infarctation. *Stroke* 1987; 18: 325-329.

<sup>141</sup> **The Dutch TIA Study Group :** A comparison of two doses of aspirine (30 mg versus 238 mg a day) in patients after a transiet ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med*1991;325: 1261-1265.

<sup>142</sup> **The SALT Collaborative:** Swedish aspirin low.dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events. *Lancet* 1991;338:1345-1351.

<sup>143</sup> **UK-TIA Study Group :** United Kingdom transiet ischemic attack aspirine trial : final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54: 1044-1051.

- <sup>144</sup> **Busch M**, Masuhr F, Einhaupl KM. Medical and surgical prevention of stroke: experiences around the world. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 22-28.
- <sup>145</sup> **Lips JPM**, Sixma JJ, Schiphorst ME: the Effect of ticlopidine administration to humans on binding of adenosine diphosphate to blood platelets. *Thromb Res* 1980 ;17:19-21.
- <sup>146</sup> **Hass WK**, Easton JD, Adams JP et al : Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirine for the prevention of stroke in high risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-510.
- <sup>147</sup> **Gent M**, Blakeley JA, Easton JC et al. : The Canadian-American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989 ; 1:1215-1219.
- <sup>148</sup> **CAPRIE Steering Committee** : A randomized, blinded and trial of Clopidogrel versus Aspirine in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329.
- <sup>149</sup> **Chiesa R**, Zucca R, Garriboli L. Cirugia de las Carótidas. *Surgical Sense* 2<sup>a</sup> ed.2000;4:1-7.
- <sup>150</sup> **Moore W**, Quiñones-Baldrich W, Krupski WC. Indications, Surgical Technique and Results for repair of Extracranial Occlusive Lesions. En : *Vascular Surgery*. Ed. Robert B.Rutherford. (5<sup>a</sup> edición). 2000; 2 : 1789-1822.

<sup>151</sup> **Bauer RG**, Meyer JS, Fields WAS et al. Joint Study of Extracranial Arterial Occlusion: III. Progress report controlled study of longterm survival in patients with and without operation. JAMA 1969;208:509-513.

<sup>152</sup> **Mayberg MR**, Wilson SE, Yatsu F et al. for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group : Carotid Endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. JAMA 1991; 266:3289-3293.

<sup>153</sup> **Barnett HJM**. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. Stroke 1991;22:711-720.

<sup>154</sup> **Nascet Investigators**. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and stroke, stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial . Stroke 1991;22:816-817.

<sup>155</sup> **Gasecki AP**, Eliasziw M, Ferguson GG, Hachinski V, Barnett HJ. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis or occlusion : reslts from NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) group. Journal of neurosurgery 1995;778-782.

<sup>156</sup> **Barnett HJM**, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes BR, Rankin RN, Clagett P, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpee KE, Meldrum H. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. New Eng Med 1999;339(20):1415-1425.

<sup>157</sup> **European Carotid Surgery Trialist Collaborative Group.** Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results for the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1996;347:1591-1593.

<sup>158</sup> **Boiten J**, Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. Ischaemic lacunar stroke in the European Carotid Surgery Trial. Risk factors, distribution of carotid stenosis, effect of surgery and type of recurrent stroke. *Cerebrovasc Dis.*1996;6:281-287.

<sup>159</sup> **European Carotid surgery Trialists' Collaborative Group.** Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients : a risk modelling study. *Lancet* 1999.;353: 2105-2110.

<sup>160</sup> **The CASANOVA Study Group** : Carotid surgery versus medical therapy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991; 22 : 1229-1231.

<sup>161</sup> **The Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group** : Results of randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic acrotid stenosis. *Mayo Clinic Proc* 1992; 67:513-518.

<sup>162</sup> **Hobson RW II**, Weiss DG, Fields WS and the cooperative Study Group : Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis. *New Engl J Med* 1993;328:221-227.

<sup>163</sup> **Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Stenosis Study** : Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis.*JAMA* 1995; 273:1421-1428.



<sup>164</sup> **Halliday AW** for the Steering Committee and for the Collaborators. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) rationale and design. Eur J Vasc Surg 1994;8:703-710.

<sup>165</sup> **Mathies K** : Perkutane transluminale Katheterbehandlung supraaortaler Arterionobstruktionen. Angio 1981; 3: 47-52.

<sup>166</sup> **Theron J**: Angioplastie carotidienne protégée et stents carotidiens. J Mal Vasc 1996 ;21 (Suppl A): 113-118.

<sup>167</sup> **Diethrich EB**, Ndiaye M, Reid DB: Stenting in the carotid artery: Initial experience in 110 patients. J Endovasc Surg 1996;3:42-46.

<sup>168</sup> **Eckert B**, Zanella FE, Thie A et al . Angioplasty of the internal carotid artery: Results, complications and follow-up in 61 cases. Cerebrovasc DIS 1996;6:97-99.

<sup>169</sup> **Touho H**. Percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of the anterior cerebral circulation and hemodynamic evaluation. J Neurosurg 1995;82:953-960

<sup>170</sup> **Munari LM**, Belloni G, Perreti A et al . Carotid percutaneous angioplasty. Neurol Res 1992; 14 (Suppl 2): 156-160

<sup>171</sup> **Theron J**, Courtheoux P, Alachkar F et al. New triple coaxial catheter system for carotid angioplasty with cerebral protection. Am J Neuroradiol 1990; 11: 869-874.

- <sup>172</sup> **Kachel R.** Results of balloon angioplasty in the carotid arteries. *J Endovasc Surg* 1996; 3: 22-28.
- <sup>173</sup> **Yadav JS,** Roubin GS, Iyer S et al. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 1997;95:376-381.
- <sup>174</sup> **Brown MM,** Vanables G, Clifton A et al. Carotid endarterectomy vs carotid angioplasty. *Lancet* 1997;349: 880-886.
- <sup>175</sup> **Naylor AR,** London NJ, Bell PR: Carotid endarterectomy vs carotid angioplasty. *Lancet* 1997; 349: 203-207.
- <sup>176</sup> **Motarjeme A,** Gordon GI. Percutaneous transluminal angioplasty of the braquiocephalic vessels: Guidelines for the therapy. *Int Angiol* 1995;12:26-31.
- <sup>177</sup> **Stanley JC,** Abbott WM, Towne JB et al. Statement regarding carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 1996 (24): 900-910.
- <sup>178</sup> **Clagett GP,** Barnett HJ, Easton JD. The carotid artery stenting versus endarterectomy trial. *Cardiovasc Surg* 1997; 5 (5) : 454-456.
- <sup>179</sup> **Hobson RW 2<sup>nd</sup>,** Brott T, Ferguson R, Roubin G, Moore W, Kuntz R, Howard G, Ferguson J. Carotid revascularization endarterectomy versus stent trial. *Cardiovasc Surg* 1997; 5 (5) : 457-458.
- <sup>180</sup> **Ross R.** Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126.

- <sup>181</sup> **Fores MD**, de la Figuera M, Fernández Ferré ML. Hipertensión arterial . En Martín Zurro y JF Cano eds. Manual de Atención Primaria. Ed. Doyma, Barcelona, 1989. 36-42.
- <sup>182</sup> **Cano JF**, Trilla M. En Martín Zurro y JF Cano eds. Manual de Atención Primaria. Ed. Doyma, Barcelona, 1989. 48-53.
- <sup>183</sup> **Martorell F**. Isquemia crónica de extremidades inferiores. En Angiología . Enfermedades vasculares. Salvat Editores, S.A. Barcelona 1967.47-53.
- <sup>184</sup> **Norris JW**, Borstein NM. Progression and regression of carotid stenosis. Stroke 1986; 17:755-757.
- <sup>185</sup> **Fisher CM**. Concerning recurrent transient cerebral ischemic attacks. Can Med Ass J 1962; 86:1091-1098.
- <sup>186</sup> **Julian OC**, Dye WS, Javid H. Ulcerative lesions of the carotid artery bifurcation. Arch Surg 1963;86:803-809.
- <sup>187</sup> **Imparato AM**, Riles TS, Mintzer R, Bauman GF. The importance of hemorrhage in the relationship between gross morphologic characteristics and cerebral symptoms in 376 carotid artery plaques. Ann Surg 1983;197:195-203.
- <sup>188</sup> **Persson AV**, Robichaux WT; Silverman M. The natural history of carotid plaque development. Arch Surg 1983;118:1048-1052.
- <sup>189</sup> **Edwards J.H.**, Kricheff II, Gorstein F, Riles T, Imparato A. Atherosclerotic subintimal hematoma of the carotid artery. Radiology 1979., 133: 123-129.

<sup>190</sup> **Avril G**, Batt M, Guidoin R et al. Plaques d'endarterectomie carotidienne:correlations anatomo-cliniques. Ann Chir Vasc 1991; 7:72-76.

<sup>191</sup> **Fryer JA**, Meyers PC, Appleberg M. Carotid intraplaque hemorraghe; the significance of neovascularity. J Vasc Surg 1987; 6:341-349.

<sup>192</sup> **Zukowski AJ**, Nicolaidis AN, Lewis RT et al. The correlation between carotid plaque ulceration and cerebral infarctation seen on CT-scan. J Vasc Surg 1984; 1:782-786.

<sup>193</sup> **Lusby RJ**, Ferrell LD, Ehrenfeld WK, Stoney RJ, Wylie EJ. Carotid plaque hemorraghe : Its role in production of cerebral ischemia. Arch Surg 1982; 117:1479-1488.

<sup>194</sup> **McCarthy MJ**, Loftus IM, Thompson MM, Jones L, London JM, Bell P, Naylor AR, Brindle NP. Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque:an association between symptomatology and plaque morphology. J Vasc Surg 1999;30:261-268.

<sup>195</sup> **Park AE**, McCarthy WJ, Pearce WH, Matsumura JS, Yao JS. Carotid plaque morphology correlates with presenting symptomatology. J Vasc Surg 1998;27: 872-872.

<sup>196</sup> **Eliasziw M**, Streifler JY, Fox AJ, Hachinski VC, Ferguson GG, Barnett HJ. Significance of plaque ulceration in symptomatic patints within high grade carotid stenosis. Stroke 1994;25:304-308.

<sup>197</sup> **Ammar AD**, Wilson RL, Travers H, Farha SJ, Chang FC. Intraplaque hemorraghe : Its significance in cerebrovascular disease. Am J Surg 1984; 148: 840-843.

- <sup>198</sup> **Lennihan L**, Kupsky WJ, Mohr JP et al. Lack of association between carotid plaque hematoma and ischemic cerebral symptoms. *Stroke* 1987 ; 18:879-881.
- <sup>199</sup> **Svindland A**, Torvik A. Atherosclerotic carotid disease in asymptomatic individuals : an histological study of 53 cases. *Acta Neurol Scand.* 1988; 78: 506-517
- <sup>200</sup> **Gunning AJ**, Pickering GW, Smith R, Ross R. Mural thrombus of the internal carotid artery and subsequent embolism. *Quart J Med* 1964;33: 154-194.
- <sup>201</sup> **Harrison MJ**, Marshall J. The finding of thrombus at carotid endarterectomy and its relation to the timing of surgery. *Br J Surg* 1977; 64:511-512.
- <sup>202</sup> **Hansson GK**, Libby P. The role of lymphocyte. En : *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Fuster V, Ross R, Topol EJ, editores. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1996:557-568.
- <sup>203</sup> **Raines EW**, Rosenfeld ME, Ross R. The role of macrophages. En : *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Fuster V, Ross R, Topol EJ, editores. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1996:539-555.
- <sup>204</sup> **Neri Serneri GG**, Abbate R, Gori AM, Attanasio AM, Martini F, Giusti B, Dabizzi P, Pogessi L, Modesti PA, Trotta F, Rostagno C, Boddì M, Gensini GF. Transient intermittent lymphocyte activation is responsible for the instability of angina. *Circulation*. 1992;86: 790-797.

<sup>205</sup> **Hansson GK**, Holm J, Jonasson L. Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol.* 1989;135: 169-175.

<sup>206</sup> **Zhou X**, Stemme S, Hansson GK. Evidence for a local immune response in atherosclerosis : CD4 T cells infiltrate lesions of apolipoprotein e deficient mice. *Am J Pathol* 1996;149:359-366.

<sup>207</sup> **Galis ZS**, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94: 2493-2503.

<sup>208</sup> **Moreno PR**, Bernardi VH, López-Cuellar J, Muria AM, Palacios IF, Gold HK, Mehran R, Sharma SK, Nemerson Y, Fuster V, Fallon JT. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-3097.

<sup>209</sup> **Van der Wal AC**, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterised by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.

<sup>210</sup> **Moreno PR**, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Acute coronary syndromes: Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-778.

<sup>211</sup> **Milei J**, Parodi JC, Alonso GF, Barone A, Grana D, Matturi L. Carotid rupture and intraplaque hemorrhage : immunophenotype and role of cells involved. Am Heart J 1998; 136(6):1096-1105.

<sup>212</sup> **Jander S**, Sitzer M, Schumann R, Schroeter M, Siebler M, Steinmetz H, Stoll G. Inflammation in high grade carotid stenosis. A possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. Stroke 1998; 29: 1625-1630.

<sup>213</sup> **Forteza AM**, Babikian V.L, Hyde C, Winter M, Pochay V. Effect of time and cerebrovascular symptoms on the prevalence of microembolic signals in patients with cervical carotid stenosis. Stroke 1996;27:687-690.

<sup>214</sup> **Steinmetz H**, Siebler M, Sitzer M. Detection par le doppler transcranien des embolies cerebrales silencieuses dans les stenoses carotidiennes. STV 1994;6:651-656.

<sup>215</sup> **Markus HS**, Clifton A, Buckeenham T, Brown MM. Asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. Brain 1995;118:1005-1011.

<sup>216</sup> **Sitzer M**, Muller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer Ph, Steinmetz. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. Stroke 1995;26(7):1231-1233.