



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI

TITULO

**“VALOR PREDICTIVO DE LA PROTEINA C REATIVA Y EL
ULTRASONIDO DOPPLER CAROTIDEO PARA PACIENTES
CON ENFERMEDAD CAROTIDEA ATEROESCLEROTICA Y
PLACA INESTABLE”**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. CRISTINA ISABEL RAMIREZ TORRES

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE:
ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR

ASESOR DE TESIS
DR. ERICH CARLOS VELASCO ORTEGA

ASESOR METODOLÓGICO
DR. ADOLFO CHÁVEZ NEGRETE



MEXICO D.F.

FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

ERICH CARLOS VELASCO ORTEGA

PROFESOR TITULAR

CURSO DE ESPECIALIZACION EN ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

ERICH CARLOS VELASCO ORTEGA

ASESOR CLINICO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **09/06/2014**

DR. CARLOS VELASCO ORTEGA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"VALOR PREDICTIVO DE LA PROTEINA C REATIVA Y EL ULTRASONIDO DOPPLER CAROTIDEO PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD CAROTIDEA ATROSCLEROTICA Y PLACA INESTABLE"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|-------------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2014-3601-133 |

ATENTAMENTE

DR.(A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: Carlos y Socorro. Por ser siempre mi apoyo y ejemplo a seguir. No hay mejores seres humanos que mis padres.

A mis hermanos: Adriana, Carlos, Enrique, Victoria y Jorge. Por ser mi fuente de inspiración

A mi novio: Fernando. Por ser mi mejor amigo, compañero de residencia, maestro y pareja. Siempre te estaré infinitamente agradecida por creer en mi y mantenerme en el camino.

A mis compañeros: Damariz, Miguel, Enrique, Azul, Rodrigo, Tatiana, Luz, Marina, Ana, Jessica, Rebeca y Marco. Por haber compartido una parte de sus vidas conmigo.

A mis maestros: Los doctores Carlos Velasco, Benjamín Sánchez, Marina Quezada, Jesús García, Gloria Barrera, María Ciau, David González y Carlos Serrano. Por su enseñanza.

INDICE

| | |
|-------------------------------------|----|
| Resumen..... | 6 |
| I. Introducción..... | 9 |
| II. Justificación..... | 16 |
| III. Objetivos..... | 17 |
| IV. Metodología..... | 18 |
| V. Análisis estadístico..... | 23 |
| VI. Consideraciones éticas..... | 24 |
| VII. Recursos para el estudio..... | 25 |
| VIII. Resultados..... | 26 |
| IX. Discusión..... | 32 |
| X. Conclusiones..... | 34 |
| XI. Referencias bibliográficas..... | 35 |
| XII. Anexos..... | 39 |

RESUMEN

Título: “Valor predictivo de la proteína C reactiva y el ultrasonido doppler carotideo para pacientes con enfermedad carotidea aterosclerótica y placa inestable”

Antecedentes: Los eventos vasculares cerebrales (EVC) representan la tercer causa de muerte a nivel mundial y conllevan un alto grado de incapacidad. El 80% de ellos son de tipo isquémico, y de éstos el 15% tienen como origen a la enfermedad carotidea; por embolización de la placa aterosclerosa. La presencia de una placa aterosclerótica inestable, definida como aquella placa con datos de ulceración y/o hemorragia desencadena una respuesta inflamatoria, por lo que ciertos marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR), pueden desempeñar una función importante para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad carotidea aterosclerótica compleja. Por otro lado, el ultrasonido doppler es una técnica fiable para evaluar la imagen de la placa, sin embargo, no nos proporciona características detalladas sobre su morfología; contribuyendo en ocasiones a una selección inadecuada de pacientes candidatos a endarterectomía carotídea.

Objetivo: Determinar la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la proteína C reactiva en pacientes con enfermedad carotidea y placa inestable, frente a los hallazgos posquirúrgicos como estándar de oro y compararlo con lo descrito en el US doppler carotideo.

Material y métodos: Se realizó un estudio diagnóstico, comparativo y transversal; midiendo el valor de la proteína C reactiva, y recabando los reportes ultrasonográficos preoperatorios, comparándolos con los hallazgos posquirúrgicos de las endarterectomías carotídeas, en todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad carotidea candidatos a manejo quirúrgico realizados por el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del H.E CMN SXXI del IMSS, durante el periodo comprendido entre febrero y julio de 2014.

Resultados: Se incluyeron un total de 36 pacientes, 24 retrospectivos y 12 transversales. 11 con placa estable (30.5%) y 25 con placa inestable (69.4%). Se obtuvo una sensibilidad de 50% y una especificidad de 66.6%, con un valor predictivo positivo de 1 y un valor predictivo negativo de 0.33 para el

ultrasonido doppler carotideo y el diagnóstico de placa inestable. Respecto a la proteína C reactiva se calculó una sensibilidad de 55.5% y una especificidad de 58.33% con un valor predictivo positivo de 1 y un valor predictivo negativo de 0.2.

Conclusiones: La proteína C reactiva y el ultrasonido doppler carotideo no son herramientas confiables para determinar la complejidad de la placa de ateroma en enfermedad carotídea.

| | |
|----------------------|---|
| 1. Datos del alumno | |
| | |
| Apellido paterno | Ramírez |
| Apellido materno | Torres |
| Nombre | Cristina Isabel |
| Teléfono | (55) 52 52 90 41 |
| Universidad | Universidad Nacional Autónoma de México |
| Facultad | Facultad de Medicina |
| Especialidad | Angiología y Cirugía Vascular |
| No. de cuenta | 512229898 |
| 2. Datos del asesor | |
| Apellido paterno | Velasco |
| Apellido materno | Ortega |
| Nombre | Eric Carlos |
| | Chávez |
| | Negrete |
| | Adolfo |
| 3. Datos de la tesis | |
| Título | Valor predictivo de la proteína C reactiva y el ultrasonido doppler carotídeo para pacientes con enfermedad carotídea aterosclerótica y placa inestable |
| No. de páginas | 39 |
| Año | 2015 |
| Número registro | R-2014-3601-133 |

I INTRODUCCIÓN

Los eventos vasculares cerebrales (EVC) ocupan la sexta causa de mortalidad en nuestro país ¹ y la tercera a nivel mundial, lo que ocasiona un alto grado de incapacidad y elevados costos hospitalarios.² Después de un primer evento, el tiempo de supervivencia promedio es de 5.1 años. Solo del 50 al 70% de los supervivientes recuperan su independencia funcional, 15 al 30% quedan incapacitados permanentemente y 20% requieren atención intrahospitalaria durante 3 meses después del evento. A los 6 meses del accidente vascular cerebral: 50% tienen alguna hemiparesia, 30% son capaces de caminar con ayuda, 26% dependen de alguien más para realizar actividades de la vida diaria, 19% tiene afasia y 35% cursan con depresión.³ Cerca del 80% de los eventos vasculares cerebrales corresponden a una causa isquémica y entre el 10 y 15% son secundarios a enfermedad carotídea.⁴ La prevalencia aumenta con la edad, mientras que en pacientes mayores a 65 años es del 8.1%, en pacientes entre 18 y 44 años es tan solo del 0.8%. La prevalencia entre hombres y mujeres es muy similar: 2.7 y 2.5% respectivamente. El accidente vascular cerebral es también más prevalente en personas con menor nivel educativo como en los que cursaron menos de 12 años de educación formal (4.4%), que en aquellos con mayor nivel (1.8%). El porcentaje de afección es semejante entre aquellos de raza blanca, hispanos y asiáticos, (1.6 – 2.6%), mientras que en afroamericanos es mayor (4%).³

La historia de la enfermedad carotídea se extiende por muchos siglos, a pesar de las observaciones que influyen en la práctica actual sólo se han descrito en los últimos 45 años. En 1837, Gowers describió la relación entre EVC y enfermedad carotídea en un paciente con hemiplejía derecha, ceguera derecha y oclusión carotídea izquierda. En estudios post-mortem realizados en 1905, Chiari estableció la asociación entre una placa ulcerada en bulbo carotídeo con la embolización cerebral. En 1937, Monitz y colaboradores demostraron el potencial de la angiografía para definir la enfermedad carotídea en pacientes vivos. Carrea realizó una anastomosis de carótida externa-carótida interna en un paciente sintomático con oclusión de la carótida común en 1951. La primer endarterectomía carotídea exitosa fue realizada por

DeBakey en agosto de 1953. Sin embargo la técnica fue estandarizada en la década de 1960.^{3,5}

Los factores de riesgo típicamente asociados a accidente vascular cerebral son: edad, género, raza, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, fibrilación auricular, niveles bajos de lipoproteínas de baja densidad, sedentarias, abuso en el consumo de alcohol, obesidad y antecedente de ataque isquémico transitorio. Este último confiere un riesgo de evento vascular cerebral entre 3 y 17.3% en los primeros 90 días.^{3,6}

La aterosclerosis es un proceso durante el cual hay estenosis progresiva de la luz arterial, restricción del flujo y ruptura de la placa, lo que conlleva una fuerte asociación con eventos vasculares isquémicos.⁷ La gran mayoría de los accidentes cerebrovasculares asociados a consecuencia de la enfermedad de la arteria carótida es secundario a embolización de una placa aterosclerótica más que a hipoperfusión por estenosis significativa de la arteria carótida (es decir > 70% estenosis de la luz). Por otro lado, el análisis de los datos publicados en el *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET), *European Carotid Surgery Trial* (ECTS), y *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS), revelan un alto riesgo de ictus con la gravedad de la estenosis, que resulta en un muy variable riesgo anual del 13%.^{8,9} Sabemos que existe beneficio en el tratamiento quirúrgico en pacientes con enfermedad carotídea con estenosis significativa, ya sean sintomáticos o asintomáticos.¹⁰

Las placas ateroscleróticas son el resultado de la interacción entre los lípidos modificados, matriz extracelular, los macrófagos derivados de los monocitos y las células musculares lisas vasculares activadas que se acumulan en la pared arterial. La formación de placa a menudo se complica por la conversión en una fase aguda por la oclusión de los vasos o tromboembolismo derivado de la placa, lo que resulta en complicaciones clínicas como accidente cerebrovascular.²

Durante el desarrollo de la placa, diversos procesos implicados en la progresión de las lesiones ateroscleróticas, han demostrado que se asocian con su vulnerabilidad; tales como: la inflamación, la acumulación de lípidos , la apoptosis , la proteólisis , la trombosis y la angiogénesis.² Actualmente es conocido que las características morfológicas de la placa de ateroma pueden conducir a mayor riesgo de ruptura y por tanto de embolización y trombosis; sin importar el grado de estenosis que produzcan (Tabla 1).^{2,10,11} Son las llamadas placas vulnerables: aquellas con una base de gran contenido lipídico cubiertas por una delgada capa fibrosa compuesta de células de músculo liso y matriz extracelular.^{11,12} Cambios ulcerosos, disrupción de la capa fibrosa y hemorragia intraplaca son preludios a complicaciones agudas ateroscleróticas.² La participación de una placa hemorrágica rica en hemoglobina como parte de una placa inestable fue propuesta por Paterson en 1936. Al mismo tiempo se sugirió que la ruptura de neovasos podría ser el evento inicial para formar una placa hemorrágica (Paterson y Wartman, 1938).¹³

Tabla 1

| CARACTERÍSTICAS DE LA PLACA | |
|---------------------------------------|---|
| Placas inestables | Placas estables |
| Ateromatosas | Fibrosas |
| Capa fibrosa delgada | Capa fibrosa densa |
| Base lipídica grande | Base lipídica pequeña |
| Poco colágeno | Rica en colágeno |
| No calcificada | Calcificada |
| Ulcerada | No ulcerada |
| Hemorragia intraplaca | No hemorragia intraplaca |
| Infiltración de células inflamatorias | Sin infiltración de células inflamatorias |
| Proteólisis y remodelamiento | Sin remodelamiento |

La evaluación ecográfica de la morfología de la placa carotídea, además de cuantificar el grado de estenosis, representa una herramienta fundamental para evaluar el riesgo de evento vascular cerebral. Se ha confirmado que la placa inestable es heterogénea, ecolúcida y con ulceraciones en su superficie, lo que la hacen responsable tanto de la progresión de la enfermedad como de causar los síntomas. El ultrasonido carotídeo ha demostrado ser una técnica fiable para evaluar la imagen de aterosclerosis carotídea, proporcionando una mejor definición de la luz arterial, morfología de la placa y la superficie; además

de tener la ventaja de ser una técnica no invasiva.^{14,15,16,17} La desventaja de su uso radica en la subjetividad de su interpretación.³ El ultrasonido identifica dos categorías de placa en base a dos patrones de eco de la lesión estudiada: heterogéneos y homogéneos. Sin embargo, actualmente no es capaz de dar información morfológica detallada sobre componentes de la placa tales como el grosor y edad de una placa ulcerada, conocidas características importantes de la vulnerabilidad de la placa.^{18,19} Por otra parte, el ultrasonido no puede proporcionar información suficiente sobre los procesos patológicos subyacentes implicados en la aterosclerosis, incluyendo la neovascularización.^{20,21} En el *Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)* no hubo evidencia de que la clasificación en la escala de Gray-Weale predijera el resultado en pacientes tratados médicamente, pero en el *Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS)* se demostró que 94% de los accidentes vasculares cerebrales destinados a ocurrir en una cohorte de pacientes con estenosis carotídea entre el 50 al 99%, correspondían a una clasificación de la placa de 1 a 3 en la clasificación de Geroulakis (Tabla 2).³ Se han introducido agentes de contraste de ultrasonido para mejorar la resolución de la imagen y la especificidad. Han mostrado resultados prometedores en diversos estudios en viabilidad de identificar neovasos inflamatorios en la placa de ateroma, pero esta metodología se encuentra todavía en su infancia y requieren mayor desarrollo significativo antes de la traducción a la práctica clínica.¹³

Tabla 2

| CARACTERÍSTICAS DE LA PLACA POR ULTRASONIDO DOPPLER DUPLEX | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|--|
| CLASIFICACION GRAY-WEALE | | CLASIFICACIÓN DE GEROULAKIS | |
| TIPO | DESCRIPCION | TIPO | DESCRIPCION |
| TIPO 1 | Ecolúcida | TIPO 1 | Uniformemente ecolúcida. Ecos luminosos ocupan <15% de la placa |
| TIPO 2 | Predominantemente ecolúcida | TIPO 2 | Principalmente ecolúcida. Ecos luminosos ocupan del 15-50% de la placa |
| TIPO 3 | Ecogénica | TIPO 3 | Principalmente ecogénica. Ecos luminosos ocupan del 50-85% de la placa |
| TIPO 4 | Predominantemente ecogénica | TIPO 4 | Uniformemente ecogénica. Ecos luminosos ocupan >85% de la placa |
| | | TIPO 5 | Calcificada. Muestra sombra acústica |

Mientras algunas de las características morfológicas de la placa pueden ser detectados por métodos de imagen actuales , obtener más información sobre los procesos moleculares sólo está disponible en el postoperatorio o examen post-mortem de la placa. En placas de la arteria carótida , la identificación in vivo de procesos relacionados con la vulnerabilidad de la placa sería de gran ventaja en la selección para la intervención vascular. Los biomarcadores séricos que representan procesos de inestabilidad de la placa pueden desempeñar un papel importante en esta selección.²

Los biomarcadores son considerados mediciones plasmáticas de moléculas, proteínas o enzimas, que proveen un diagnóstico independiente o un valor pronóstico, reflejando una enfermedad o condición subyacente.²² El grado de inflamación medida por biomarcadores séricos representa el grado de la enfermedad y puede predecir el riesgo de progresión de la aterosclerosis.²³

La aterosclerosis es una enfermedad que involucra respuesta inflamatoria, las citoquinas incrementan en la circulación los reactantes de fase aguda: fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR), proteína amiloide A, ácido sialico, IL- 6 y ceruloplasmina.^{25,26,27,28} La PCR es una pentraxina que juega un rol mayor en la respuesta inmune del ser humano. Esta compuesta por 5 monómeros globulares idénticos de 23 KDa, unidos mediante enlaces no covalentes, dispuestos alrededor de un poro central.²⁹ Se produce predominantemente en el hígado como parte de la fase aguda y es un biomarcador estable de inflamación sistémica de bajo grado.²² El mayor estímulo para su secreción son las interleucinas 1 y 6, y de manera indirecta el factor de necrosis tumoral alfa. La PCR reacciona con los receptores de membrana de las células, facilitando los fenómenos de opsonización y fagocitosis; activa la cascada de complemento, inhibe el crecimiento y diseminación metastásica de las células tumorales y modula las funciones polimorfonucleares de las células. Finalmente incrementa la metaloproteína de matriz 1 en los monocitos, lo que sugiere que podría aumentar la degradación de la matriz extracelular en vías de contribuir a la vulnerabilidad de la placa.^{30,31}

La PCR es el biomarcador de inflamación más ampliamente

estudiado.^{34,35,36} Muchos estudios han demostrado que la concentración elevada de PCR es un factor pronóstico independiente en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia arterial y evento vascular cerebral.^{25,37} Ha sido ampliamente evaluada en el contexto de enfermedad cardiaca, al grado que el *Center of Disease Control* y el *American Heart Association* la han agregado a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.^{23,38} La severidad de la enfermedad carotídea está íntimamente relacionada con la presencia de factores de riesgo cardiovascular.⁴⁰ La PCR se acumula en regiones ricas en macrófagos y modula la secreción de citoquinas inflamatorias por estas células, activa el inhibidor del activador del plasminógeno en células aórticas y disminuye la producción de óxido nítrico.²⁵ Se ha observado la expresión de PCR en tejidos extrahepáticos, macrófagos alveolares, neuronas, linfocitos y en células vasculares. En lesiones ateroscleróticas, se ha observado colocalización de PCR, células musculares lisas y macrófagos mediante análisis inmunohistoquímicos, mediante reacción en cadena de la polimerasa analizada a tiempo real e hibridación in situ. Estos datos indican que la PCR podría estar sintetizándose en las lesiones ateroscleróticas y no infiltrándose en este tejido desde la sangre circulante.²⁹ Se ha propuesto como un mediador más que como marcador de aterogénesis. Incluso en el *Cardiovascular Health Study*, se encontró que el aumento de PCR es un factor de riesgo para evento vascular cerebral isquémico, independientemente de la placa de aterosclerosis en pacientes mayores a 65 años.^{41,42} Por otra parte en el estudio *CARE*, se demostró que una estatina administrada durante 5 años redujo los niveles de PCR en comparación con el placebo. Mientras que el *Physicians Health Study* encontró que el uso de aspirina se asocia con una reducción significativa en el infarto de miocardio entre los hombres en el cuartil más alto de los niveles basales de PCR, pero sólo con una pequeña reducción, no significativa entre los del cuartil más bajo de PCR (56 vs 14%).⁴³ Alvarez y colaboradores encontraron niveles de PCR elevados de 27.1 mg/dL en pacientes con enfermedad carotídea con placa inestable, en comparación con 4.1 mg/dL en aquellos con placa estable.³ Más recientemente, otro grupo de investigadores demostró que el nivel de PCR se correlaciona con la progresión de la placa. En un estudio dirigido por Arthurs y asociados, pacientes con niveles de PCR en el cuartil más alto fueron estadísticamente más significativos

en sufrir progresión de placa medida por ultrasonido doppler duplex (OR, 1.8; 95% CI, 1.03 a 2.99; P < .05).³

Sin embargo se ha encontrado que en algunos casos no corresponde el grado de aterosclerosis con el aumento de la PCR, tal como con la ingesta de estatinas o en el caso de las mujeres.

En el *Framingham Heart Study* se encontró que hay una gran asociación en el grado de aterosclerosis carotídea y PCR en las mujeres, más no en los hombres.^{44,45}

Siendo los accidentes vasculares cerebrales de gran importancia por su alta morbimortalidad y teniendo una estrecha relación con la enfermedad carotídea aterosclerótica con placa inestable, es de vital importancia la adecuada selección de los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico.

En la actualidad, el estándar de oro para el diagnóstico de enfermedad carotídea es el ultrasonido doppler, sin embargo, en casos de placa inestable o compleja es difícil determinar la morfología exacta de la placa, ya que el estudio es operador dependiente y se limita a la experiencia del mismo, lo que lleva en ocasiones a incongruencias de lo reportado en el estudio con los hallazgos operatorios.

Los biomarcadores de inflamación han sido ampliamente estudiados en el contexto de proveer un diagnóstico y pronóstico sobre la enfermedad aterosclerótica y sus estadios.

Es por esto que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la sensibilidad de la proteína C reactiva versus el ultrasonido doppler para diagnosticar enfermedad carotídea con placa inestable, comparados con los hallazgos posquirúrgicos?. Teniendo como hipótesis que la proteína C reactiva tendrá mayor sensibilidad con significancia estadística que el ultrasonido doppler carotídeo para diagnosticar enfermedad carotídea con placa inestable, al compararlo con los hallazgos posquirúrgicos.

II JUSTIFICACIÓN

Es indispensable la selección adecuada de los pacientes con enfermedad carotídea en base a la morfología de su placa, y por lo tanto aquellos con un mayor riesgo de cursar con eventos vasculares cerebrales, que los pueden llevar a la mortalidad o a la incapacidad definitiva. Es por ello que se debe contar con una herramienta útil para predecir con certeza el evento quirúrgico; si bien el ultrasonido doppler ayuda, no ha sido tan sensible como se hubiera esperado, algunos autores mencionan que la proteína C reactiva podría ayudar a predecir la ulceración de la placa, pero hay aun controversia en la literatura.

El presente proyecto intenta por ello demostrar frente al US, que la proteína C reactiva correlaciona mejor una vez se tenga la evidencia posquirúrgica.

III OBJETIVOS.

III.1 Objetivo General:

Determinar la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la proteína C reactiva en pacientes con enfermedad carotidea y placa inestable, frente a los hallazgos posquirúrgicos como estándar de oro y compararlo con lo descrito con el US doppler carotideo.

III.2 Objetivos secundarios:

- Describir la prevalencia de la enfermedad carotidea en el servicio de angiología y cirugía vascular del HECMNSXXI.
- Conocer las comorbilidades que se asocian a la placa inestable de carótida.
- Detallar el grado y tiempo de evolución que las comorbilidades para la presencia de la placa.
- Establecer el valor predictivo de la proteína C reactiva para diagnosticar enfermedad carotidea con placa inestable.

IV METODOLOGÍA

IV.1 DISEÑO DE ESTUDIO

- Diagnóstico
- Comparativo
- Transversal

IV.2 UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de enfermedad carotidea candidatos a tratamiento quirúrgico por el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI entre el período comprendido entre febrero y julio 2014.

IV.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

IV.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier edad y género que sean candidatos a tratamiento quirúrgico por el diagnóstico de enfermedad carotidea en el servicio de angiología y cirugía vascular de este hospital en el período del estudio establecido.
- Contar con ultrasonido doppler carotideo y proteína C reactiva prequirúrgica

IV.3.2 Criterios de no inclusión

- Pacientes que hayan sido manejados en otra unidad hospitalaria.
- Ultrasonido doppler carotideo sin reporte validado por médico adscrito al servicio de radiología e imagen de esta unidad.

IV.3.3 Criterios de eliminación

- Ausencia de resultado de laboratorio sobre la medición de proteína C reactiva.

IV.4 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

Archivo clínico del Hospital de Especialidades, sistema de registro electrónico de los estudios de gabinete realizados por el servicio de radiología e imagen (IMPAX), así como el registro electrónico de cirugías realizadas del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo establecido.

IV.5 DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Independientes;

Demográficas:

Edad: Años cumplidos del individuo desde el nacimiento hasta el momento de ingresar al estudio. Variable cuantitativa continua.

Género: Fenotípicos que designan la sexualidad de hombre o mujer. Variable cualitativa dicotómica.

Comorbilidades: Enfermedades presentadas además del trastorno primario. Variable cualitativa dicotómica:

Hipertensión arterial sistémica: La hipertensión arterial es un aumento de la resistencia vascular debido a vasoconstricción arteriolar e hipertrofia de la pared vascular que conduce a elevación de la presión arterial sistémica. $\geq 140/90$ mmHg. Se especifica tiempo de evolución. Variable cuantitativa discreta.

Diabetes Mellitus: Grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. Se especifica tiempo de evolución. Variable cuantitativa discreta.

Dislipidemia: Serie de diversas condiciones patológicas cuyo elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre. Se especifica tiempo de evolución. Variable cuantitativa discreta

Tabaquismo: Práctica de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas y posibilidades. Se obtuvo cantidad de cigarrillos fumados por día y tiempo de evolución. Variable cuantitativa discreta.

Cardiopatías: Cualquier padecimiento del corazón. Se especifica si consiste en insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, cardiopatía reumática, etc. Variable cualitativa nominal.

Ingesta de medicamentos: Uso de estatinas, fibratos o antiplaquetarios para tratar la enfermedad carotídea o cualquier comorbido. Variable cualitativa nominal.

Enfermedades inflamatorias: Padecimientos crónicos no transmisibles reumatológicos. Variable cualitativa dicotómica.

Índice de masa corporal: Indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Variable cuantitativa continua.

Variables dependientes:

Proteína C Reactiva: Proteína plasmática circulante que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación. Se midió en picogramos sobre decilitro ($\mu\text{g}/\text{dL}$). Variable cuantitativa continua.

Ultrasonido doppler carotídeo: Técnica de imagen que involucra el uso de un transductor para la exposición de las estructuras del organismo (en este caso

específicamente las arterias carótidas) a ondas de alta frecuencia. Fue realizado e interpretado únicamente por los médicos radiólogos adscritos al HECMNSXXI. Variable cualitativa nominal.

Hallazgos quirúrgicos: Lo que se encuentra de especial importancia durante un procedimiento quirúrgico, incluyendo características macroscópicas de la placa de ateroma como: placa calcificada, placa blanda, ulcerada, hemorrágica, friable o licuefacta. Variable cualitativa nominal.

Placa inestable: Placa de ateroma altamente trombogénica con: vaina fibrosa delgada y alto componente lipídico, actividad inflamatoria, hemorragia, superficie fisurada o ulcerada. Variable cualitativa nominal.

Evento vascular cerebral: Alteración neurológica cuando una arteria se obstruye produciendo interrupción o pérdida repentina del flujo sanguíneo cerebral o bien, ser el resultado de la ruptura de un vaso. Se especifica si presentó o no EVC antes, durante o en el posquirúrgico. Variable cualitativa nominal.

IV.6 DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE ESTUDIO.

Expedientes clínicos, reportes de ultrasonido del servicio de radiología e imagen e información encontrada en el registro electrónico del servicio de angiología y cirugía vascular de los pacientes tratados por diagnóstico de enfermedad carotídea.

IV.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se seleccionaron a todos los pacientes del servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI con diagnóstico de enfermedad carotídea, candidatos a manejo quirúrgico de endarterectomía carotídea y sometidos a protocolo quirúrgico, ya sea por la consulta externa u hospitalizados; en el periodo de febrero a julio 2014.

Se solicitó su consentimiento para la toma de muestra sanguínea para el procesamiento de la PCR y se corroboró que el reporte de ultrasonido haya sido validado por algún médico adscrito del servicio de radiología e imagen de esta unidad.

Se recabaron los datos de la base de datos electrónica con la que cuenta el servicio de Angiología y Cirugía Vascular, así como directamente de los expedientes de cada paciente al momento de su hospitalización preoperatoria.

Se hizo el registro de los datos epidemiológicos y factores de riesgo tales como: edad, género, tensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía, perfil de lípidos, tabaquismo, índice de masas corporal, ingesta medicamentos que pueden modificar el valor de la PCR y cuadro clínico.

El ultrasonido doppler duplex carotídeo fue evaluado por dos observadores, y cada uno dictó su diagnóstico sin conocer la opinión del contrario; en caso de controversia se solicitó una tercera opinión.

Posterior a la cirugía se recabó el informe sobre la morfología macroscópica y microscópica de la placa y las complicaciones trans y posquirúrgicas inmediatas.

V ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizó por medio de razón de momios o tabla de dos por dos, obteniendo sensibilidad y especificidad para cada uno de los métodos (ultrasonido doppler duplex carotideo y proteína C reactiva) frente a los hallazgos quirúrgicos, calculando el valor predictivo positivo/negativo.

Posteriormente se comparó cada una de los dos pruebas para saber cual de las dos demuestra mayor sensibilidad frente al hallazgo no solo quirúrgico sino anatomopatológico.

Sensibilidad: individuos enfermos con prueba positiva / todos los enfermos

Especificidad: individuos sanos con prueba negativa / todos los sanos

Valor predictivo positivo: Individuos enfermos con prueba positiva / Total de positivos.

Valor predictivo negativo: Individuos sanos con test negativo / Total de negativos.

VI CONSIDERACIONES ÉTICAS.

En el presente proyecto se han respetado las disposiciones Institucionales en materia de investigación y se les solicitará consentimiento informado y firmado para la toma de muestra sanguínea donde se medirá proteína C reactiva.

Se trata de una investigación con riesgo mínimo, con apego a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

El beneficio a la sociedad esta basado en lograr identificar de una manera mas eficaz a aquellos pacientes con enfermedad carotidea y placa inestable que ameritan tratamiento quirúrgico pronto, logrando así disminuir el riesgo de evento vascular cerebral.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, fue mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

El consentimiento informado se solicitó una vez se decidió que el paciente con enfermedad carotidea es candidato a procedimiento quirúrgico y fue solicitado por la Dra. Cristina Isabel Ramírez Torres (integrante del equipo de investigación).

En el transcurso del estudio el paciente pudo solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

VII RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

- **Recursos humanos:** Médico residente responsable del proyecto, Médicos adscritos al servicio de Angiología y Cirugía vascular, personal de laboratorio encargado de procesar los biomarcadores y pacientes del servicio de Angiología y Cirugía vascular.
- **Recursos materiales:** Registros de cirugía, Expedientes clínicos, reportes de ultrasonido del servicio de Radiología e Imagen del HE CMN SXXI, procesamiento de muestra sanguínea para determinación de proteína C reactiva, hoja de cálculo de recolección de datos del servicio de Angiología y Cirugía vascular del HE CMN Siglo XXI, programa que determine significancia estadística.
- **Recursos Financieros:** No requerido

VIII RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 36 pacientes, 24 retrospectivos y 12 transversales. Se analizaron sus características demográficas (Tabla 1); encontrando una proporción 5:4 a favor de los hombres. El 70% de los hombres y el 68.7% de las mujeres cursaron con una placa inestable. La edad media de los pacientes con placa estable fue 67.5 años con un rango de 50 a 84 años y para placa inestable de 70.5±14.5. En cuanto a las comorbilidades; la Diabetes Mellitus estuvo presente en el 54.5% de los pacientes con placa estable y solo 44% en aquellos con placa inestable. Por otro lado la Hipertensión Arterial Sistémica y la Dislipidemia se encontraron en 63.6% y 54.5% para placa estable y 80 y 60% para placa inestable, respectivamente. El tabaquismo activo fue mayor en pacientes con placa inestable (24%), mientras que para placa estable fue del 9%, no así el tabaquismo suspendido, que fue mayor para pacientes con placa estable 63.3% y 44% para el grupo de placa inestable. Se encontró una mayor relación entre no haber fumado nunca y placa inestable (32 Vs 27.2%). El Índice de masa corporal fue de 24.5 con una desviación estandar de 4.4 en placa estable y 26.4±6.45 para placa inestable. Se observó mayor consumo de antiagregantes y estatinas en pacientes con placa inestable (52 y 56%), en tanto los pacientes con placa estable presentaron mayor uso de fibratos (27.2%).

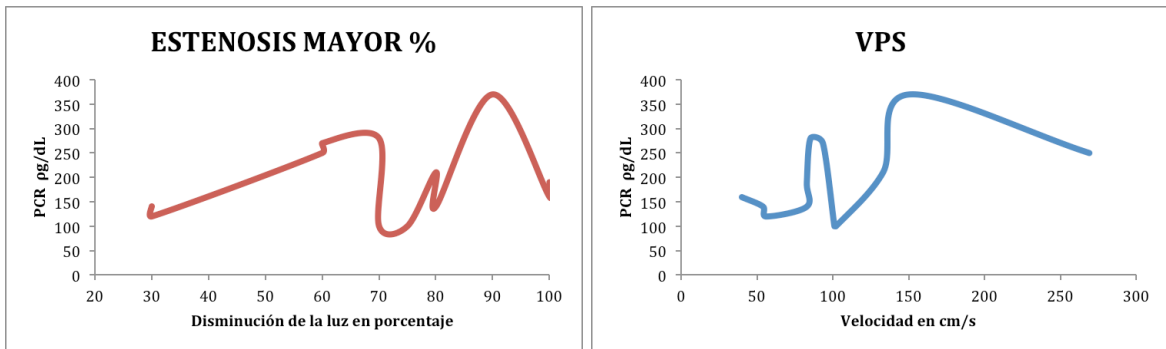
| CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS | | |
|------------------------------|---------------|-----------------|
| | PLACA ESTABLE | PLACA INESTABLE |
| TOTAL | 11 (30.5%) | 25 (69.4%) |
| HOMBRES | 6 (30) | 14 (70) |
| MUJERES | 5 (31.25) | 11 (68.75) |
| EDAD * | 67.5±17.5 | 70.5±14.5 |
| DM2 | 6 (54.5) | 11 (44) |
| HAS | 7 (63.6) | 20 (80) |
| DISLIPIDEMIA | 6 (54.5) | 15 (60) |
| CI | 2 (18.1) | 3 (12) |
| TABAQUISMO | | |
| ACTIVO | 1 (9) | 6 (24) |
| SUSPENDIDO | 7 (63.3) | 11 (44) |
| NUNCA | 3 (27.2) | 8 (32) |
| IMC * | 24.5±4.4 | 26.45±6.45 |
| ANTIAGREGANTES | 5 (45.5) | 13 (52) |
| ESTATINAS | 6 (54.4) | 14 (56) |
| FIBRATOS | 3 (27.2) | 3 (11.5) |

DM2: Diabetes mellitus 2; HAS: Hipertensión arterial sistémica; CI: Cardiopatía isquémica. *DE.

Tabla1. Características demográficas

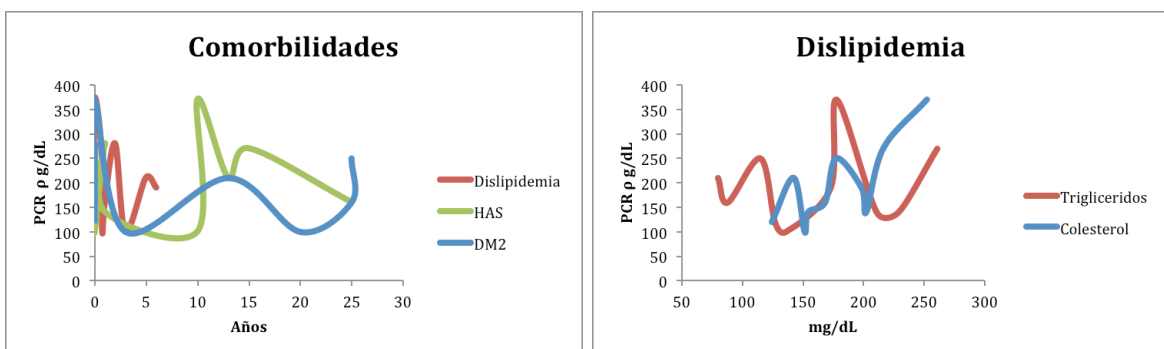
En cuanto al análisis transversal, para el ultrasonido doppler carotideo y el diagnóstico de placa inestable se obtuvo una sensibilidad de 50% y una especificidad de 66.6%, con un valor predictivo positivo de 1 y un valor predictivo negativo de 0.33. Respecto a la proteína C reactiva se calculó una sensibilidad de 55.5% y una especificidad de 58.33% con un valor predictivo positivo de 1 y un valor predictivo negativo de 0.2 respectivamente.

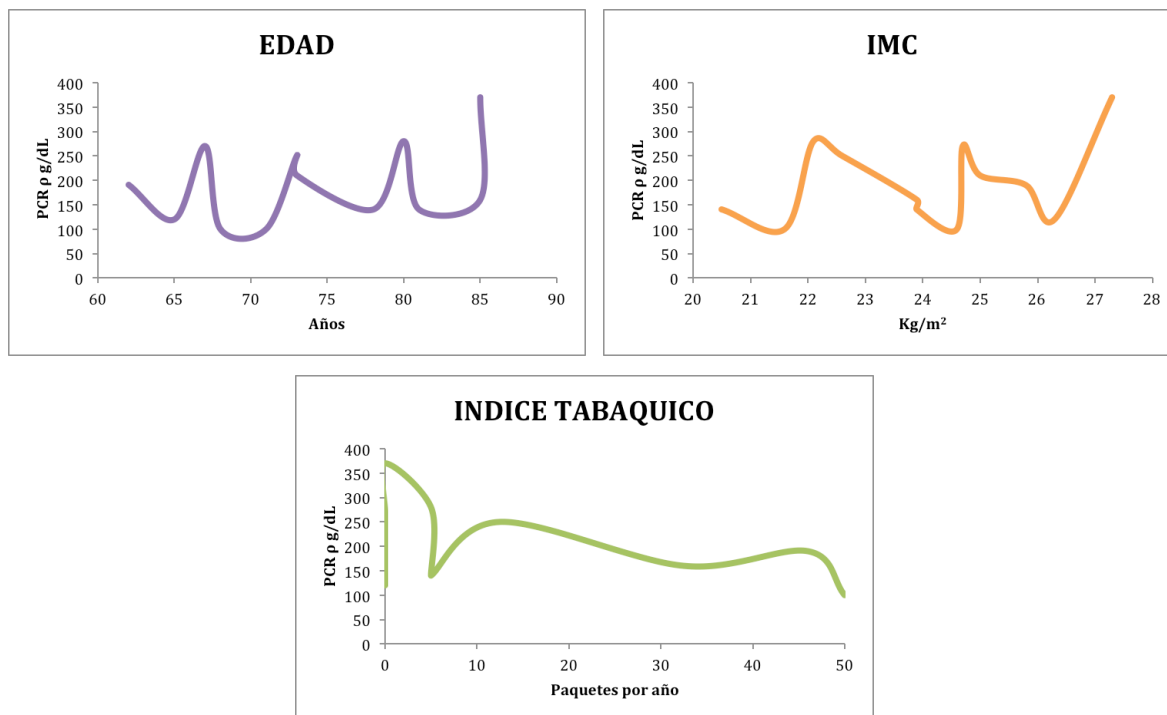
Las características ultrasonográficas de porcentaje de estenosis y velocidad pico sistólica (VPS), no concordaron con los valores de proteína C reactiva. Ver grafica 1.



Gráfica 1. Relación entre PCR y grado de estenosis medida en USDD Carotideo.

No se encontró relación alguna entre el tiempo de evolución y la gravedad de los factores de riesgo para el aumento de la proteína C reactiva, tal como se muestran en las siguientes gráficas:





Gráfica 2. Correlación entre elevación de la PCR y factores de riesgo en tiempo y gravedad.

Las características clínicas en el corte transversal, divididas en géneros (Ver tabla 2), mostraron un grupo similar, ya que no hubo diferencia significativa entre ambos sexos. Un total de 12 pacientes analizados, de los cuales 50% fueron hombres. La edad promedio fue de 73.5 ± 11.5 años, mayor en mujeres con 75 ± 10 y 71.5 ± 9.5 en hombres. El índice de masa corporal tuvo una media de 23.9 Kg/m^2 con una desviación estandar de 3.4 para el total de pacientes, de 24.2 ± 1.6 para hombres y ligeramente menor para mujeres 23.9 ± 3.4 . Hubo mayor proporción de sujetos que suspendieron el tabaquismo, seguido por aquellos que nunca habían fumado y finalmente los que continuaban haciendolo. De estos últimos, el 100% fue del género femenino. Todos mostraron cifras de hipertensión arterial controlada al momento del ingreso al estudio. Al igual que en nuestros datos restrospectivos, la comorbilidad presente en mayor proporción fue la hipertensión arterial (58.3%), principalmente en hombres (66.6%), seguida de la diabetes mellitus 2 (41.6%). Ninguno de nuestros pacientes mencionó cardiopatía isquémica como antecedente. Los valores de colesterol, con una media de $188 \pm 64 \text{ mg/dL}$, fueron mayores en mujeres. Las cifras de triglicéridos, en promedio $170 \pm 90.5 \text{ mg/dL}$; fueron mayores para los hombres. Los valores de HDL y LDL fueron mayores para las mujeres 57.5 ± 19.5 y 99 ± 68 , respecto a los varones 39.5 ± 9.5 y 82 ± 42 .

En general se encontró mayor consumo de antiagregantes plaquetarios (75%), seguido por estatinas (66.6%) y finalmente fibratos (16.6%). La media geométrica total para la PCR fue 178.55 pg/dL, 183.11 pg/dL para hombres y 174.09 pg/dL para mujeres. El ultrasonido doppler duplex carotideo diagnosticó en su mayoría placas estables (66.6%), mientras que el total de las placas inestables fue diagnosticado en hombres. En cuanto al hallazgo quirúrgico, hubo mayor porcentaje de placas inestables 75%, 83.3% en hombres y 66.6% en mujeres.

| CARACTERISTICAS CLINICAS | | | |
|---------------------------------|--------------|---------------|--------------|
| VARIABLES | TOTAL | HOMBRE | MUJER |
| | 12 | 6 | 6 |
| EDAD * años | 73.5±11.5 | 71.5±9.5 | 75±10 |
| IMC * Kg/m ² | 23.9±3.4 | 24.2±1.6 | 23.9±3.4 |
| TABAQUISMO % | | | |
| NUNCA | 41.8 | 50 | 33.3 |
| PASADO | 50 | 50 | 50 |
| ACTUAL | 8.3 | 0 | 16.6 |
| TAS * mmHg | 125±15 | 125±15 | 125±15 |
| TAD * mmHg | 80±10 | 80±10 | 75±5 |
| HAS % | 58.3 | 66.6 | 50 |
| DM2 % | 41.6 | 50 | 33.3 |
| CI | 0 | 0 | 0 |
| COLESTEROL * mg/dL | 188±64 | 179±37 | 188±64 |
| TRIGLICERIDOS * mg/dL | 170.5±90.5 | 170±90.5 | 158.5±70 |
| HDL * mg/dL | 53.5±23.5 | 39.5±9.5 | 57.5±19.5 |
| LDL * mg/dL | 99±68 | 82±42 | 99±68 |
| ANTIAGREGANTES % | 75 | 66.6 | 83.3 |
| ESTATINAS % | 66.6 | 83.3 | 50 |
| FIBRATOS % | 16.6 | 16.6 | 16.6 |
| PCR ^ pg/dL | 178.55 | 183.11 | 174.09 |
| USDD CAROTIDEO | | | |
| PLACA ULCERADA % | 33.3 | 66.6 | 0 |
| PLACA NO ULCERADA % | 66.6 | 33.3 | 100 |
| HALLAZGO QUIRURGICO | | | |
| PLACA ULCERADA % | 75 | 83.3 | 66.6 |
| PLACA NO ULCERADA % | 25 | 16.6 | 33.3 |

IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica; *DE. ^Media geométrica.

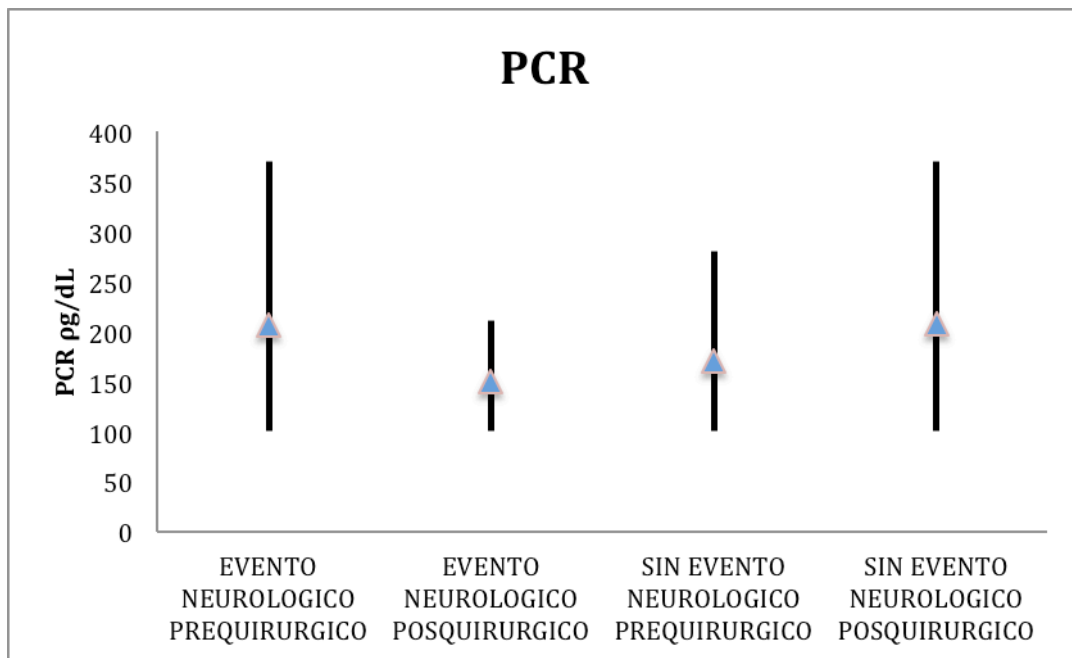
Tabla 2. Características clínicas corte transversal

De nuestros 12 pacientes, 8 eran sintomáticos y 4 asintomáticos. De los sintomáticos el 25% cursaban con placa estable y el 75% con placa inestable. Un total de 3 pacientes cursaron con evento vascular cerebral en el posquirúrgico inmediato, todos ellos tenían placa inestable (Tabla 3).

| RELACION ENTRE ESTABILIDAD DE LA PLACA Y EVENTOS NEUROLOGICOS | | |
|---|---------------|-----------------|
| EVENO NEUROLOGICO | PLACA ESTABLE | PLACA INESTABLE |
| PREQUIRURGICO | 2 (25%) | 6 (75%) |
| POSQUIRURGICO | 0 | 3 (100%) |

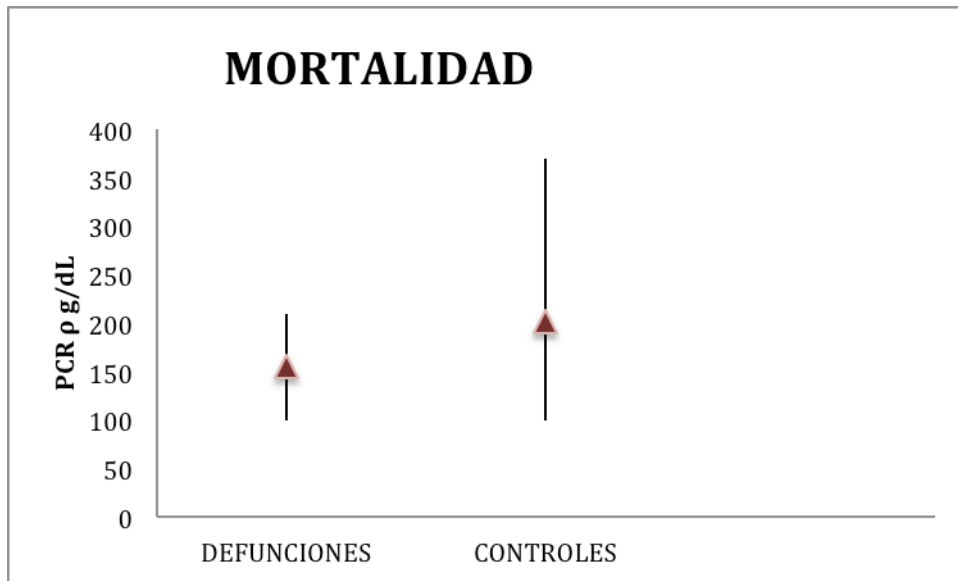
Tabla 3. Relación entre estabilidad de la placa y eventos neurológicos

El valor de la proteína C reactiva y su relación con los eventos neurológicos, fue de 235 ± 135 $\mu\text{g/dL}$ para presencia de EVC o AIT prequirúrgico y 155 ± 55 $\mu\text{g/dL}$ para eventos posquirúrgicos. Por otro lado fue de 190 ± 90 $\mu\text{g/dL}$ y 235 ± 135 $\mu\text{g/dL}$ para pacientes sin evento neurológico en el pre y posquirúrgico, respectivamente. Ninguno tuvo diferencia significativa. Gráfica 3.



Gráfica 3. Relación entre la PCR y eventos neurológicos

La mortalidad total de los pacientes en estudio fue 16.6%, 0% para aquellos sin evento neurológico prequirúrgico y 25% para los que si tuvieron un evento previo. Sin embargo los niveles de PCR fueron menores en los pacientes que fallecieron (155 ± 55 $\mu\text{g/dL}$ Vs 235 ± 135 $\mu\text{g/dL}$, p: NS). Ver Gráfica 4.



Gráfica 4. Relación entre mortalidad y PCR

IX DISCUSION

De los 36 pacientes analizados, 12 de ellos en forma transversal y 24 retrospectivos, se pudieron obtener todos los datos demográficos presentes en la tabla 1, en la que llamó la atención que la proporción hombre-mujer fue similar, de hecho, las comorbilidades aterogénicas (hipertensión, diabetes mellitus 2, dislipidemia y tabaquismo), fueron igualmente similares en proporción para ambos géneros; llamó la atención que el tabaquismo fue predominante en mujeres en el estudio transversal como fue referido por el estudio ENSANUT 2012. No contamos con el control metabólico o hipertensivo de las comorbilidades, por lo que no podemos deducir que un descontrol pudiera facilitar la ruptura de la placa. Fue llamativo que la edad media fue de 70 años, 5 años después de la edad promedio, para placa inestable coronaria, a pesar, de que en esta población solo el 14% tenían enfermedad cardiovascular, que se ha referido como un espejo de la placa inestable en carótida.^{5,13,18}

En relación al tratamiento, no tenemos los datos suficientes para poder asegurar que la administración de antiagregantes, hipolipemiantes, fibratos o actividad física, pudieron haber modificado la evolución natural de la placa inestable.

Cuando se analizó el grupo de pacientes en forma transversal en relación a sus hallazgos quirúrgicos, llamó la atención que estos no correlacionaron con el ultrasonido doppler como se había referido en la literatura.^{14,16,17} Para el ultrasonido doppler la sensibilidad para placa inestable fue del 50%, mientras que tuvo una especificidad 66.6% al correlacionarla con el hallazgo quirúrgico macroscópico, hasta este momento nuestro “estandar de oro”. Esto puede deberse a dos factores principales: la experiencia del observador ultrasonografista y la sensibilidad del equipo en relación a la profundidad en MHz (10-12 MHz), mientras que la literatura recomienda hasta 5 MHz.³ Por otro lado la especificidad, que va de la mano con la penetrancia del transductor, pasa por alto la ruptura de placa y la velocidad de flujo en la que aparentemente no marcó una diferencia significativa. En cuanto a la

sensibilidad de la proteína C reactiva fue igualmente baja de 55.5%, muy inferior a nuestro punto de corte; ya que nosotros tomamos en cuenta 200 pg/dL como punto alto de sensibilidad; según refiere la literatura, un punto positivo para proteína c reactiva es arriba de 500 pg/dL.^{3,21} La especificidad de 58.3%, tiene igualmente una connotación baja si tomamos en cuenta que el punto de corte de positividad esta por arriba de 500pg. Este no es un estudio categórico para poder identificar la sensibilidad de la proteína C reactiva, puesto que la mayoría de los reportes^{6,9,10,13} utilizan poblaciones muy numerosas y el rango en el que se mueve la proteína C reactiva, como todo biomarcador es muy amplio y depende de muchas comorbilidades, como fue el caso de nuestros pacientes, donde la diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo y la dislipidemia, fueron variables presentes en la mayoría de ellos; de hecho en las graficas de comorbilidades, se pudo observar, que estas, no impactaron sobre la formación de placa ni por su presencia ni por su cronicidad, menos aún en el control metabólico, historial del que nosotros carecemos.

Aunque se obtuvieron los resultados histopatologicos de las piezas quirúrgicas de los pacientes incluidos en esta serie, la descripción histopatológica macro y microscópica, no cambia la observación macroscópica quirúrgica referida por el cirujano en la hoja de hallazgos y procedimiento quirúrgicos. Por lo que el “estandar de oro” para definir las características de la placa seguira siendo el hallazgo macroscópico quirúrgico. Salvo en aquellos casos donde se incorpore al diagnóstico de ruptura de placa aterosclerosa otras variables microscópicas como pueden ser la aparición de bacterias, hongos o material extraño que no haya sido observado por el hallazgo macroscópico, pero si referido en la literatura, ya que en algún momento existio la hipótesis de que el proceso inflamatorio bacteriano podría estar asociado a la placa aterogénica.²

No se logró demostrar que la proteína C reactiva funcione como un factor de riesgo para predecir la presencia de eventos vasculares cerebrales, en el pre o posquirúrgico, como se ha señalado en algunos reportes.^{9,12,25} Tampoco es un factor para pronosticar el riesgo de mortalidad.

X CONCLUSIONES

Siendo la proteína C reactiva un biomarcador inflamatorio de amplio espectro poco específico, no se encontró relación entre la inestabilidad de la placa de ateroma en carótidas y la elevación de la misma, por lo que se puede inferir que no es un marcador confiable para determinar la enfermedad carotídea ateromatosa complicada.

Así mismo, el ultrasonido doppler duplex carotídeo continúa siendo una mala herramienta para determinar la morfología de la placa de ateroma; por lo que es indispensable enfocar más interés en la utilidad de otras pruebas diagnósticas más específicas y sensibles como la Angioresonancia o el ultrasonido intravascular.

Finalmente se sugiere ampliar el estudio a una población mayor y por tiempo prolongado.

XI REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Instituto Nacional de Geografía y Bioestadística. *INEGI*. Estadísticas de Mortalidad. Febrero 2014.
2. Hermusa L, Lefrandtb J, Tioc R, et al. *Carotid plaque formation and serum biomarkers*. *Atherosclerosis* 213 (2010) 21–29.
3. Cronenwett J, Johnston K. Rutherford's Vascular Surgery 7^a ed. 2005. Cap. 92, 93, 94, 95 y 96.
4. Hermus L, van Dam G, Zeebregts C. *Advanced Carotid Plaque Imaging*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2010) 39, 125e133.
5. Kingstone L, Currie G, Torres C. *The Pathogenesis, Analysis, and Imaging Methods of Atherosclerotic Disease of the Carotid Artery: Review of the Literature*. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* 43 (2012) 84-94.
6. Saron-Bartoli G, Boudes C, Buffat B, et al. *Circulating Lipoprotein-associated Phospholipase A2 in High-grade Carotid Stenosis: A New Biomarker for Predicting Unstable Plaque*. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 43 (2012) 154e159.
7. Bartelsa S, Ruiz S, Rundek T. *Carotid intima-media thickness (cIMT) and plaque from risk assessment and clinical use to genetic discoveries*. *Perspectives in Medicine* (2012) 1, 139—145.
8. Genga D, Denga J, Jinb D, et al. *Effect of cilostazol on the progression of carotid intima-media thickness: A meta-analysis of randomized controlled trials*. *Atherosclerosis* 220 (2012) 177–183.
9. Schumacher H, Kaiser E, Schnabel A, et al. *Immunophenotypic Characterisation of Carotid Plaque: Increased Amount of Inflammatory Cells as an Independent Predictor for Ischaemic Symptoms*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 21, 494–501 (2001).
10. Carr S, Farb A, Pearce W, et al. *Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis*. *J Vasc Surg* 1996;23:755-66.
11. Sameh A, Amal A, Nivine C. *Agreement between multi-detector-row CT angiography and US-ECD in quantification of carotid artery stenosis and plaque characterization*. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* (2014) 45, 143–150
12. Heider P, Wolf O, Poppert H, et al. *Fibrinogen and high-sensitive C-reactive protein as serologic predictors for perioperative cerebral microembolic lesions after carotid endarterectomy*. *J Vasc Surg* 2007;46: 449-54.
13. Teng Z, Sadat U, Brown A, et al. *Plaque hemorrhage in carotid artery disease: Pathogenesis, clinical and biomechanical considerations*. *Journal of Biomechanics* 47 (2014) 847–858.
14. Giannoni M.F, Vicenzini E, Citone M, et al. *Contrast Carotid Ultrasound for the Detection of Unstable Plaques with Neoangiogenesis: A Pilot Study*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2009) 37, 722e727.
15. Lakoski S, Cushman M, Criqui M, et al. *Gender and C-reactive protein: Data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort*. *Am Heart J* 2006;152:59328.

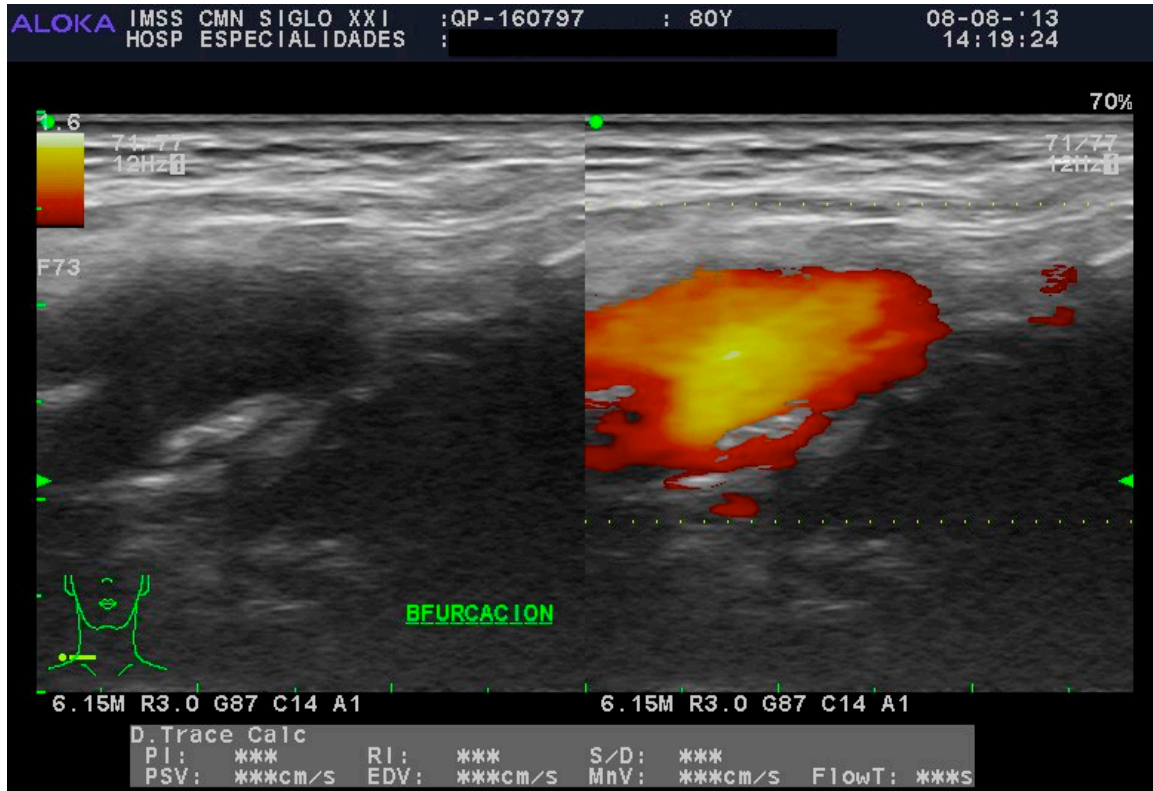
16. Funaki T, Iihara K, Miyamoto S, et al. *Histologic characterization of mobile and nonmobile carotid plaques detected with ultrasound imaging.* J Vasc Surg 2011;53:977-83.
17. Vicenzini E, Giannoni M, Sirimarco G, et al. *Imaging of plaque perfusion using contrast-enhanced ultrasound — Clinical significance.* Perspectives in Medicine (2012) 1, 44—50.
18. Lorenz M, Karbstein P, Markus H, et al. *High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Not Associated With Carotid Intima-Media Progression The Carotid Atherosclerosis Progression Study.* Stroke. 2007;38:1774-1779.
19. European Carotid Plaque Study Group. *Reprinted Article “Carotid Artery Plaque Composition Relationship to Clinical Presentation and Ultrasound B-mode Imaging”.* Eur J Vasc Endovasc Surg (2011) 42, S32eS38
20. Lind L, Andersson J, Rönn M, et al. *The echogenicity of the intima-media complex in the common carotid artery is closely related to the echogenicity in plaques.* Atherosclerosis 195 (2007) 411–414.
21. Bassuk S, Rifai N, Ridker P. *High-Sensitivity C-Reactive Protein: Clinical Importance.* Curr Probl Cardiol 2004;29:439-493.
22. Tsimikas S, Willerson J, Ridker P. *C-Reactive Protein and Other Emerging Blood Biomarkers to Optimize Risk Stratification of Vulnerable Patients.* J Am Coll Cardiol 2006;47:C19–31.
23. Arthurs Z, A Charles, Starnes B, et al. *A prospective evaluation of C-reactive protein in the progression of carotid artery stenosis.* J Vasc Surg 2008;47:744-51.
24. Hitchner E, Mohamed M, Zayed, A, et al. *Intravascular ultrasound as a clinical adjunct for carotid plaque characterization.* J Vasc Surg 2014;59:774-80.
25. Álvarez B, Ruiz C, Chacon P, et al. *High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: Risk marker for unstable carotid plaque.* J Vasc Surg 2003;38:1018-24.
26. Kim J, Kang T, Kim J, et al. *Significant association of C-reactive protein with arterial stiffness in treated non-diabetic hypertensive patients.* Atherosclerosis 192 (2007) 401–406.
27. Kakkos S, Stevens J, Nicolaidis A, et al. *Texture Analysis of Ultrasonic Images of Symptomatic Carotid Plaques can Identify Those Plaques Associated with Ipsilateral Embolic Brain Infarction.* Eur J Vasc Endovasc Surg 33, 422e429 (2007).
28. Folsom A, Pankow J, Tracy R, et al. *Association of C-Reactive Protein With Markers of Prevalent Atherosclerotic Disease.* Am J Cardiol 2001;88:112–117
29. Miguel M, Martínez González J, Luquea A. *Expresión de la proteína C reactiva en placas ateroscleróticas de carótida.* Clin Invest Arterioscl. 2008;20(3):95-101.
30. Krupinski J, Miguel M, Martinez-Gonzalez J. *Endogenous Expression of C-Reactive Protein Is Increased in Active (Ulcerated Noncomplicated) Human Carotid Artery Plaques.* Stroke. 2006;37:1200-1204.
31. Rerkasem K, Shearman C, Williams J, et al. *C-reactive Protein is Elevated in Symptomatic Compared with Asymptomatic Patients with Carotid Artery Disease.* Eur J Vasc Endovasc Surg 23, 505±509 (2002).

32. Youssef M, Mojiminiyi O, Abdella N. *Plasma concentrations of C-reactive protein and total homocysteine in relation to the severity and risk factors for cerebrovascular disease*. *Translational Research* 2007;150:158 –163.
33. Tousoulis D, Papageorgiou N, Latsio G, et al. *C-reactive protein and endothelial dysfunction: Gazing at the coronaries*. *International Journal of Cardiology* 152 (2011) 1–3.
34. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. *Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)*. *Lancet* 1998; 351: 1379–87.
35. Kang E, Kim H, Kim Y, et al. *Serum high sensitivity C-reactive protein is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes*. *Diabetes Research and Clinical Practice* 66S (2004) S115–S120.
36. Parish S, Armitage J and Collins R. *C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20 536 patients in the Heart Protection Study*. *Lancet* 2011; 377: 469–76.
37. Masahide N, Motoyuki N, Kenyu S, et al. *Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population*. *Atherosclerosis* 180 (2005) 189–195
38. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, et al. *Elevated C-Reactive Protein Constitutes an Independent Predictor of Advanced Carotid Plaques in Dyslipidemic Subjects*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1962-1968.
39. Kunte H, Amberger N, Busch M, et al. *Markers of instability in high-risk carotid plaques are reduced by statins*. *J Vasc Surg* 2008;47:513-22.
40. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. *C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of the Rate of Increase in Early Carotid Atherosclerosis*. *Circulation.* 2001;104:63-67.
41. Cao J, Thach C, Manolio T, et al. *C-Reactive Protein, Carotid Intima-Media Thickness, and Incidence of Ischemic Stroke in the Elderly The Cardiovascular Health Study*. *Circulation.* 2003;108:166-170.
42. De Haro J, Acin G, Bleda S, et al. *Prediction of asymptomatic abdominal aortic aneurysm expansion by means of rate of variation of C-reactive protein plasma levels*. *J Vasc Surg* 2012;56:45-52.
43. Lars Lind. *Circulating markers of inflammation and atherosclerosis*. *Atherosclerosis* 169 (2003) 203/214.
44. Wang T, Nam B, Wilson P, et al. *Association of C-Reactive Protein With Carotid Atherosclerosis in Men and Women: The Framingham Heart Study*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22: 1662-1667.
45. Makita S, Nakamura M, Hiramori K. *The Association of C-Reactive Protein Levels With Carotid Intima-Media Complex Thickness and Plaque Formation in the General Population*. *Stroke.* 2005;36:2138-2142.
46. Cao J, Arnold A, Manoli T, et al. *Association of Carotid Artery Intima-Media Thickness, Plaques, and C-Reactive Protein With Future Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality The Cardiovascular Health Study*. *Circulation.* 2007;116:32-38.
47. Bicknell C y Cheshire N. *The Relationship between Carotid Atherosclerotic Plaque Morphology and the Embolic Risk During Endovascular Therapy*. *Eur J Vasc Endovasc Surg PT*, 17±21 (2003).

48. Shalhoub J, Owen D, Gauthier T, et al. *The use of Contrast Enhanced Ultrasound in Carotid Arterial Disease*. Eur J Vasc Endovasc Surg (2010) 39, 381e387.
49. Makris G, Lavidá A, Griffin M, et al. *Three-dimensional ultrasound imaging for the evaluation of carotid atherosclerosis*. Atherosclerosis 219 (2011) 377–383.
50. Pedro L, Fernandes e Fernandes J, Dias G, et al. *Ultrasonographic Risk Score of Carotid Plaques*. Eur J Vasc Endovasc Surg 24, 492±498 (2002).
51. Wyman R, Fraizer M, Keevil J, et al. *Ultrasound-detected carotid plaque as a screening tool for advanced subclinical atherosclerosis*. Am Heart J 2005;150:1081-5.
52. Kate G, van Dijk A, van den Oord S, et al. *Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasound for Detection of Carotid Plaque Ulceration in Patients With Symptomatic Carotid Atherosclerosis*. Am J Cardiol 2013;112:292e298.

XII ANEXOS

1. US doppler carotideo que muestra una imagen de placa ulcerada en la bifurcación carotidea derecha.



2. Placa de ateroma en bifurcación carotidea con nicho ulceroso (hallazgo quirúrgico en mismo paciente).

