



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA**  
**MANUEL VELASCO SUAREZ**

**PLACAS VULNERABLES EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL Y ESTENOSIS CAROTÍDEA NO SIGNIFICATIVA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA**  
**EN TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA**

**PRESENTA**

**HERNÁN MAURICIO PATIÑO RODRÍGUEZ**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. MARCO ANTONIO ZENTENO**



Ciudad de México, Julio 2017



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.



**INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIRUGIA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

---

**DR. PABLO LEON ORTIZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLOGICA**

---

**MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS  
TUTOR DE TESIS**

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA .....</b>	<b>2</b>
<b>1). ANTECEDENTES: .....</b>	<b>3</b>
Generalidades: .....	3
EVC aterotrombótico de grandes vasos:.....	4
Fisiopatología de la aterosclerosis carotídea: .....	5
Abordaje diagnóstico actual de la aterosclerosis carotídea: .....	6
Características de Placas Inestables por IRM: .....	9
<b>2). PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>13</b>
<b>3). HIPÓTESIS.....</b>	<b>14</b>
<b>4). OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
Objetivo general: .....	15
Objetivos específicos: .....	15
<b>5) JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>6) METODOLOGÍA.....</b>	<b>17</b>
Intervención: TÉCNICA DE IMAGEN.....	17
ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES.....	18
<b>7). CONSIDERACIONES ÉTICAS: .....</b>	<b>22</b>
<b>8). RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
<b>9). DISCUSIÓN.....</b>	<b>33</b>
<b>10). CONCLUSIÓN .....</b>	<b>36</b>
<b>11). REREFENCIAS .....</b>	<b>37</b>

## RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA

El abordaje de la enfermedad carotídea se ha basado fundamentalmente en el grado de estenosis y en el estado sintomático o asintomático del paciente; siendo este el criterio de selección de alguna alternativa terapéutica. Por otra parte; existe el conocimiento de que algunos pacientes sin una estenosis significativa pueden desarrollar enfermedad carotídea sintomática por características propias de la placa aterosclerótica que le confieren un alto riesgo embólico. Así mismo estas características se han encontrado de forma temprana en sujetos asintomáticos. Por tal razón surge la necesidad de un cambio en el abordaje de la enfermedad carotídea, no basados en el grado de estenosis o situación clínica, sino en las características propias de la placa. La Angioresonancia carotídea, es una técnica que ha demostrado ser útil en diferentes estudios para identificar estas placas ateroscleróticas de alto riesgo, sin embargo actualmente en nuestra población es completamente sub utilizada. El objetivo de este estudio es evaluar la Angioresonancia carotídea como prueba diagnóstica de la enfermedad carotídea en los pacientes sintomáticos o asintomáticos independiente de su grado de estenosis, comparándola contra las pruebas utilizadas habitualmente que son la Angiotomografía y/o el ultrasonido Doppler.

## 1). ANTECEDENTES:

### **Generalidades:**

La Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) es un problema de salud pública. De acuerdo con la organización mundial de la salud, la EVC constituye la segunda causa global de muerte (9.7%), de las cuales 4.95 millones ocurren en países con ingresos medios y bajos (1). Su tasa de recurrencia a dos años, va del 10 al 22%, (2) pero puede reducirse hasta en 80%, con la modificación de factores de riesgo (3), lo que mejora el pronóstico y la calidad de vida de los enfermos. De no existir intervenciones de prevención adecuadas, se calcula que para el año 2030, su incidencia se incrementara hasta 44% (4). Datos de la secretaria de salud de México, muestran que en nuestro país, la tasa de mortalidad por EVC se ha incrementado a partir del año 2000, particularmente en menores de 65 años (5). Durante el 2007 del total de egresos hospitalarios en hospitales públicos el 1% fue atribuido a EVC, mientras que en el 2008, la tasa de mortalidad fue de 28.3/100,000 habitantes (6).

Adicional a este aumento, se ha evidenciado también un envejecimiento en la población en lo que respecta específicamente a México y Latinoamérica (7). Este fenómeno demográfico, traerá consigo, un consecuente aumento de la enfermedad vascular cerebral por lo cual es cada vez más importante el estudio y abordaje de esta problemática.

La EVC se divide en dos grandes grupos; isquémico y hemorrágicos (8). Las hemorragias cerebrales corresponden aproximadamente al 20% de los eventos agudos y se subdividen en hemorragias intra parenquimatosa usualmente asociada a hipertensión arterial, hemorragia subaracnoidea usualmente asociada a aneurismas y una colección de enfermedades mixtas (9). En lo referente a la enfermedad vascular isquémica, corresponde al 80% de la carga de ataques agudos y es variada en su origen. Si la isquemia produce daño definitivo corresponde a un infarto cerebral y en el caso que la isquemia haya sido insuficiente para inducir lesión, corresponde a una isquemia cerebral transitoria; pero en esencia la fisiopatología es igual en el infarto cerebral y la isquemia transitoria; consistiendo en la ausencia de flujo cerebral, que en la mayoría de los casos corresponde a una oclusión arterial, bien sea de origen trombótico in situ o tromboembólico.

La etiología del EVC isquémico es altamente variable, pero existen causas mucho más frecuentes que están plenamente identificadas y que pueden cambiar de acuerdo a la región geográfica (10). Esta división etiológica se ha sintetizado en varias escalas, de las cuales la más extendida en su uso clínico corresponde a la clasificación de TOAST (11). Esta clasificación agrupa los pacientes en 1. Aterosclerosis de grandes arterias, 2. Cardioembolismo, 3. Enfermedad lacunar (de pequeño vaso cerebral), 4. Otra etiología determinada y 5. Etiología no determinada. El enfoque del presente trabajo es el primero de estos subgrupos en el cual ahondaremos mas adelante. De los otros subgrupos, los cardioembolismos suceden cuando en el corazón es la fuente de trombos que se embolizan a las arterias cráneo-cervicales, las causas más frecuentes de esta situación son las arritmias cardiacas, en especial la fibrilación auricular, y las valvulopatías (12). El tercer subtipo llamado lacunar, corresponde a la enfermedad isquémica cerebral derivada de los pequeños infartos (por definición  $\leq 15$  mm de diámetro) que ocurren cuando las arteriolas penetrantes profundas se ocluyen por un proceso patogénico único de estas arteriolas, y que recibe el nombre de lipohialinosis (13). El cuarto grupo abarca a todos aquellos infartos de causa poco frecuente (trastornos de la coagulación, enfermedades genéticas, entre otros) y el quinto grupo aquellos pacientes en quienes pese a un estudio completo no fue posible confirmar una causa del infarto cerebral o se confirmaron varias causas sin poder determinar con claridad cuál fue la causa relevante (Criptogénicos).

#### **EVC aterotrombótico de grandes vasos:**

Profundizando en el infarto por aterosclerosis de las grandes arterias cerebrales, corresponde al prototipo del evento vascular cerebral aterosclerótico, y puede ocurrir tanto intracraneal como extracraneal. La enfermedad arterial aterosclerótica intracraneal es diferente en sus factores de riesgo, evolución y afección a la extracraneal; es de importancia en las poblaciones asiáticas donde ocupa un lugar preponderante en la etiología del infarto cerebral, pero en el resto del mundo tiene menor importancia (14).

En el compromiso extracraneano, la aterosclerosis carotídea tiende a predominar en el bulbo carotídeo y primeras porciones de la carótida interna, se cree que esto es en parte por la disposición hidrodinámica del flujo (15), en lo demás el proceso evolutivo de la enfermedad es similar al de otros sistemas vasculares. Es la responsable del 10 a 20% de los EVC isquémicos (16). Sus factores de riesgo son: hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta abdominal y la raza blanca (17).

**Fisiopatología de la aterosclerosis carotídea:**

Este proceso inicia desde edad temprana con la disfunción endotelial, la cual es acelerada por la disfunción inducida por los factores de riesgo vasculares conocidos como los son la hipertensión arterial, con la alteración en la reología vascular, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia y el tabaquismo. Esto lleva a alteración por estrés del flujo laminar y acumulación de colesterol LDL en la pared vascular, que sufre un proceso de oxidación, con lo cual se vuelve inmunógeno y bioactivo (18). Activando procesos inflamatorios, permiten la migración de células inmunes a la íntima del vaso para dar origen a la aparición de las células espumosas (macrófagos cargados de lípidos). Estas lesiones tempranas corresponden a xantomas de la íntima o engrosamiento intimal. En los pacientes con bajo riesgo estas lesiones tienden a desaparecer en el tiempo, pero en aquellos con riesgo vascular, la pared tiene la tendencia a retener los lípidos, dando origen a la progresión de la placa aterosclerótica (19).

Cuando la lesión comienza a progresar las células espumosas mueren y liberan el colesterol en la pared, el cual atrae más macrófagos amplificando el daño y llevando a la formación del centro necrótico de la placa que usualmente se ubica entre las láminas elásticas y es rico en detritus celulares; y colesterol libre que tienden a formar cristales (20), los cuales expanden el volumen de la placa y pueden romper la cubierta fibrosa de la misma (21). Otros factores que influyen en la ruptura son el estado inflamatorio de la placa, el menor grosor y calidad de la cubierta fibrosa, ya que se ha demostrado que más del 74% de las placas carotídeas rotas tienen cubiertas delgadas (22). Adicionalmente, en el centro de la misma, independiente de su tamaño, existe la formación de vasa vasorum, que se ha demostrado, aumenta el riesgo de hemorragia intraplaca (23); aumentando la posibilidad de que placas ateroscleróticas de menor tamaño resulten sintomáticas (22, 24). Por último, esta ruptura lleva a un estado altamente protrombótico en la superficie de la placa, ya que hay ruptura de la continuidad endotelial. Como resultado se pueden formar trombos in situ que ocluyan la luz del vaso, o que estos se embolisen por el árbol vascular.

**Manifestaciones clínicas de la aterosclerosis carotídea:**

Las distintas posibilidades finales en el proceso fisiopatológico de la enfermedad carotídea explica las diferentes manifestaciones clínicas, que varían desde la amaurosis fugax hasta síndromes vasculares del territorio carotídeo, o una de sus dos principales ramas (Arteria



Cerebral Media y/o Arteria cerebral anterior) e infartos en zonas limítrofes (25). Existen cinco tipos de infartos cerebrales descritos por neuroimagen en la literatura: 1. Infartos con compromiso cortical extenso, 2. Infartos subcorticales sin fragmentación, 3. Infartos cortico-subcorticales fragmentados, 4. Infartos pequeños <15 mm diseminados y 5. Los infartos limitrofes (26). Esto nos pone en manifiesto, que la enfermedad carotídea puede estar presente en cualquier tipo de infarto, y no es exclusiva de los patrones sugeridos por la clasificación TOAST o ASCOD (11).

**Abordaje diagnóstico actual de la aterosclerosis carotídea:**

En las últimas dos décadas, se ha considerado que las variables que predicen de manera más consistente el riesgo de un evento vascular cerebral vascular isquémico en los siguientes años son: 1. Grado de estenosis y 2. Si el paciente es sintomático. Se ha establecido como norma que el riesgo de infarto cerebral en los siguientes años es alto en aquellos pacientes sintomáticos con estenosis superior al 50%, y muy alto cuando la estenosis supera el 70%; mientras que en los pacientes asintomáticos el riesgo de infarto cerebral solo es alto cuando la estenosis supera el 70% de obstrucción (27). Estos porcentajes son basados en los criterios NASCET o ECST de medición (28).

Más importante aún, se ha mantenido este dogma del grado de estenosis y el estado sintomático o asintomático del paciente, para comparar las distintas opciones terapéuticas de un paciente con enfermedad carotídea (29, 30). Hoy en día se han realizado múltiples ensayos comparando la endarterectomía con la colocación de prótesis endovasculares (Stenting carotídeo), los cuales han mostrado que las dos técnicas son virtualmente iguales (31). Siendo de elección el stenting, cuando exista alguna de las siguientes condiciones en el paciente: lesiones en tandem, pacientes con cuello corto, antecedente de neumopatía crónica o cardiopatía isquémica, enfermedad carotídea contralateral, estenosis recurrente en caso de endarterectomía previa, exposición previa a radioterapia o alguna otra intervención quirúrgica en el cuello y parálisis contralateral del nervio laríngeo recurrente. (32-34).

Respecto a la detección y estimación del grado de la enfermedad carotídea, hay una multitud de diferentes técnicas que se han empleado, pero en particular 4 tecnologías sobresalen por su amplia disponibilidad y son con las que se tiene mayor información (25). Estas tecnologías son 1. Ultrasonografía dúplex color de cuello, 2. Angiografía de vasos de cuello, 3. Angiografía mediante tomografía digital computarizada y 4. Angiografía mediante resonancia magnética.

De estos métodos el de mayor disponibilidad corresponde a la ultrasonografía dúplex, la cual sigue siendo la primera imagen recomendada, principalmente por su muy bajo costo y dado que es una tecnología no invasiva. Tiene el inconveniente que mide las velocidades de flujo de manera directa, y el porcentaje de estenosis se extrapola a partir de este valor, aunque en modo B es posible aproximarse al tamaño de la luz del vaso (16, 25, 35). Es la técnica que tiene más baja precisión diagnóstica, siendo completamente dependiente del operador, con una sensibilidad por encima del 95% pero especificidades entre 80 y 85% (36). Permite evaluar además del grado de estenosis, el grosor íntima-media, el contenido lipídico, la hemorragia intraplaca, la integridad de la capa fibrosa y la presencia de movimiento de la placa (25). Lo cual se traduce en características de inestabilidad de la misma. Avances en esta técnica han incluido a la Elastografía carotídea como una herramienta adicional para identificar placas inestables validadas por estudios de resonancia magnética (37).

Recientemente se ha descrito la capacidad de este método diagnóstico para predecir enfermedad coronaria; al estimar el área total de la placa en imagen 2D, o el volumen total en imagen 3D (16). Esta alternativa ha mostrado ser superior que el índice íntima-media, como factor predictor para enfermedad coronaria (38).

El segundo método en mención, corresponde a la angiografía por sustracción digital, la cual se ha considerado como el método confirmatorio para definir el grado de estenosis (25). Se ha destacado que su principal desventaja estriba en que es un método invasivo, sin embargo, el riesgo de complicaciones es inferior a 0.6 % (39). Una de las ventajas imprescindibles de la angiografía por sustracción digital es su excelente capacidad para demostrar la asociación de placas intracraneales y el estado de la colateralidad (25).

En la angiografía por tomografía se toman imágenes de tomografía con contraste y se reconstruyen para visualización de los vasos y para determinar su grado de lesión. Tiene una precisión diagnóstica muy alta, alrededor del 98% para determinar el grado de estenosis y de calcificación de la placa (40). Esto último ha permitido la reciente aparición de escalas para predecir la recurrencia de estenosis en pacientes con altos grados de calcificación que son sometidos al stenting carotídeo (41). La escala PLAC divide los grados de calcificación según el porcentaje de la circunferencia del vaso comprometido. El grado 0 corresponde a ausencia de calcificación, el grado 1 a un compromiso <25%, el

grado 2 a un compromiso entre 25 y 50%, el grado 3 a un compromiso entre el 50 y 75% y el grado 4 a un compromiso >75%. Así mismo se considera el espesor de la calcificación en las imágenes nativas, para definir una placa blanda a aquellas con un espesor < 2mm en su calcificación. Posteriormente se analizaron de forma retrospectiva 180 casos tratados durante un periodo de 10 años; los autores de esta escala reportan que los grados 3 y 4 se relacionan con mayor riesgo de recurrencia de estenosis del stent carotídeo (41).

Con la creciente disponibilidad de equipos de tomografía multidetectores, otras técnicas han sido descritas. Con el objetivo de evaluar la inestabilidad de la placa mediante angiografía, se han estudiado los cambios en la captación del contraste en fases tempranas vs tardías (2 minutos después); demostrando que un aumento en las unidades Hounsfield (Delta-HU) de la fase temprana a la tardía, se relaciona con mayor estabilidad de la placa (42), planteando otra ventaja en caso de ser la angiografía la herramienta diagnóstica de selección para definir el tratamiento de los pacientes. A pesar de estas obvias ventajas, la angiografía requiere el uso de medio de contraste yodado, y la exposición a dosis altas de radiación.

Finalmente, la imagen por resonancia magnética (IRM) es la modalidad de imagen mejor establecida para la caracterización de la placa carotídea. Existe una variedad de Secuencias de Pulso (SP) disponibles para la caracterización de la placa por IRM. Las secuencias Fast Spin Echo (FSE) es una técnica frecuentemente usada que permite las secuencias: T1, T2, y Densidad de Protones (DP). Las secuencias FSE tienen una alta resolución espacial y relación señal/ruido; especialmente con el uso de una bobina de superficie, pero las desventajas pueden ser los tiempos prolongados del estudio y la susceptibilidad al movimiento. Sin embargo existen varias técnicas disponibles para reducir el tiempo del estudio (43, 44). La imagen en Eco de Gradiente con o sin un pulso previo de inversión/recuperación es otra técnica que permite una rápida adquisición de imagen y puede ser usada con una alta confiabilidad para detectar Hemorragia Intraplaca (HIP) y Centro Necrótico Lipídico (CNL) en imágenes potenciadas en T1 (45).

Otra técnica popular de imagen de placa carotídea es el Black-Blood o Sangre Negra. Este método usa una secuencia FSE con un pulso preparatorio de doble inversión/recuperación, que resulta en un alto contraste entre la luz oscura del vaso y la pared del mismo. Esta alta relación señal/ruido tiene el inconveniente de alargar los tiempos del estudio. Sin embargo, se están desarrollando técnicas para disminuir el tiempo de adquisición de la imagen, preservando al mismo tiempo la alta relación

señal/ruido proporcionada por la técnica de sangre negra, para permitir una evaluación simple y rápida de la HIP en las imágenes ponderadas T1 (46).

La supresión de grasa es esencial para una apropiada caracterización de la morfología de la placa. Este método es usado en todas las secuencias para suprimir la señal de la grasa subcutánea y que resulta en un adecuado contraste entre varios componentes de la placa así como también con la pared de la carótida y el tejido circundante a ella. Además, las imágenes en T1 con supresión grasa ayudan a distinguir entre la alta señal T1 del lípido intraplaca y de la HIP (47).

Las imágenes con contraste son esenciales para diferenciar los múltiples componentes intraplaca. La imagen con Gadolinio (Gd) puede ser usada para evaluar neovascularización de la placa así como para poder diferenciar el centro necrótico del tejido fibroso en las imágenes potenciadas en T1. El CNL y la HIP no muestran reforzamiento pues estos componentes son avasculares, mientras que el componente fibroso de la capa si tiene reforzamiento. El reforzamiento con Gd esta también asociado con neovascularización e inflamación de la placa (48, 49). El Óxido de Hierro Superparamagnético Ultrapequeño (OHSPM) es otro agente de contraste usado para la evaluación de la placa carotidea. Estas partículas muestran susceptibilidad magnética en imágenes potenciadas en T2\* (47, 50).

#### **Características de Placas Inestables por IRM:**

Estudios que comparan los hallazgos por IRM con histopatología han demostrado que la IRM puede distinguir con precisión entre calcificación de la placa, capa fibrosa, HIP y CNL (51). La HIP se localiza a menudo de forma difusa en el CNL del componente de la placa. Se identifica alta intensidad de señal en la secuencia potenciada en T1 tanto el CNL y la HIP, por eso varios estudios han ideado técnicas para diferenciar entre estos dos. Protocolos multiseuencia son esenciales para diferenciar entre estas dos entidades (51). Cuando se combinan IRM potenciadas en T1 con imagen en Tiempo de Vuelo (TOF), a menudo la HIP es hiperintensa en ambas secuencias, mientras que las zonas con CNL son solo hiperintensas en imágenes potenciadas en T1 e isointensas en imágenes TOF (52). La adición de imágenes potenciadas en T2 y Densidad de Protones (DP) ayuda a una mejor caracterización de las zonas de HIP. La HIP Aguda (<1 semana), es hiperintensa en las imágenes potenciadas en T1 e hipo o isointensa en las imágenes potenciadas en T2 y DP. HIP Reciente (1 – 6 semanas), es hiperintensa en todas las secuencias y la HIP Antigua (>6 semanas) es hipointensa en toda las secuencias (51, 52).

Las imágenes FSE con saturación grasa y sangre negra pueden ser usadas para saturar la señal de la grasa en el CNL y así poder definir mejor la hemorragia. La correlación entre las IRM y los hallazgos de histopatología para CNL y HIP son muy fuertes (R:0,91 IC:95%: 0,85 -0,95 y 0,91 IC95%: 0,81-1,0) respectivamente. La Sensibilidad (S) y Especificidad (E) para la detección de estas dos entidades es muy alta (S:80 a 85%; E: 85 a 90%) y el acuerdo interobservador para su detección y diferenciación es excelente (R: 85% IC95%:80 – 90%) (51, 53).

El reforzamiento de la placa post contraste en las imágenes potenciadas en T1, esta asociado con la vulnerabilidad de la placa y la infiltración de Macrófagos. Estudios previos han usado las IRM con Contraste Dinámico de Reforzamiento (CDR) para cuantificar el reforzamiento de la placa y por lo tanto su neovascularización e inflamación. El advenimiento del  $K^{trans}$  (Coeficiente de Volumen de Transferencia) es calculado por el CDR en la IRM y ha demostrado una fuerte correlación con la neovascularización de la placa y la inflamación (54). Este método ha mostrado ser altamente reproducible y confiable (48). Millon et al. demostró que la neovascularización es vista en hasta 97% de las áreas que presentan reforzamiento con Gadolinio en las imágenes post contraste; mientras que las áreas con infiltración de Macrófagos refuerza en las imágenes con Gadolinio hasta en un 87% de los casos (55). Las imágenes susceptibles en T2\* con OHSPM como agente de contraste han demostrado estar altamente asociadas con inflamación e infiltración de Macrófagos de las placas carotideas en estudios histopatológicos ya que estas partículas son absorbidas por los macrófagos (47, 56).

La IRM es extremadamente sensible para detectar ulceración de la placa. En una imagen de Angio Resonancia Magnética (ARM), la capa fibrosa se aprecia como una banda oscura entre la luz brillante del vaso y la placa gris. La ausencia de la banda gruesa y oscura son señales de ulceración de la placa. La mejor técnica para detectar ulceración de la placa es la ARM con contraste (56). El acuerdo interobservador para la detección de la ulceración de la placa es buena, con valores de kappa en rangos de 0.74 a 0.85 (51). La calcificación de la placa es detectada por IRM con alta sensibilidad y especificidad; y son usualmente hipointensas en todas las secuencias (46, 57).

La caracterización de la placa carotidea por IRM ha demostrado ser una herramienta valiosa para predecir eventos isquémicos subsecuentes. En una revisión sistemática de 9 estudios con 779 sujetos, Gupta et al. encontró que la HIP, CNL y el adelgazamiento y ruptura de la placa se asociaron con razones de riesgo de 4.59, 3.00 y 5.93,

respectivamente para un Ataque Isquémico Transitorio (AIT) o Accidente Cerebrovascular (58). De hecho, se ha encontrado que las características de la placa por IRM tienen una fuerte asociación con el status del paciente sintomático mas que el grado de estenosis. Un estudio transversal con 97 pacientes con estenosis del 50 – 99%, encontró que la presencia de un CNL y una capa delgada fina o rota están asociados con eventos sintomáticos, no así el grado de estenosis, siendo predictores independientes de eventos sintomáticos (52).

La HIP también ha demostrado tener una fuerte asociación con eventos sintomáticos independientemente del grado de estenosis. Los estudios de pacientes asintomáticos y sintomáticos con moderado grado de estenosis carotídea (<70%), han demostrado que los hallazgos por IRM de HIP están asociados a un mayor riesgo de eventos isquémicos futuros ipsilaterales (53, 59). Un meta-análisis de 8 estudios encontró que la HIP se asoció a una tasa del 17.7% por año para accidente cerebrovascular (57).

El reforzamiento de la placa, un marcador de neovascularización e inflamación, también está fuertemente asociado con eventos sintomáticos. Estudios previos han demostrado que el reforzamiento de la placa en IRM con CDR está significativamente asociado con eventos isquémicos ipsilaterales, independientemente del grado de estenosis (55, 60). Estos estudios muestran concordancia con informes previos que demuestran el aumento de la expresión de la vía angiogénica en placas inestables, subrayando así el papel central de la neovascularización de la placa en la vulnerabilidad de la misma.

#### **Del porcentaje de estenosis a las características de la placa:**

La totalidad de ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad carotídea se ha basado en escoger uno u otro tratamiento en el grado de estenosis (61, 62); y teniendo en cuenta que las guías actuales recomiendan estimar dicho valor, numerosos esfuerzos se han realizado para establecer la sensibilidad, especificidad y costoefectividad de los diferentes métodos diagnósticos mencionados previamente (33, 63).

Desde hace muchos años se sabe que la estabilidad y la vulnerabilidad de la placa son más importantes que el grado de estenosis para determinar el riesgo de síndrome coronario agudo. Se ha dicho a menudo que la situación es diferente en las arterias carótidas porque tienen un diámetro mucho mayor y diferentes condiciones hemodinámicas. Además, las arterias coronarias típicamente causan síntomas debido a la

ruptura de la placa que conduce a la oclusión luminal trombótica, mientras que las arterias carótidas característicamente causan síntomas por embolización sin cierre local del vaso. Sin embargo, como discutiremos, cada vez hay más pruebas de que las placas activas e inestables en las arterias carótidas son más propensas a la embolización, independientemente del grado de estenosis (64, 65).

La experiencia clínica también pone de relieve la insuficiencia de limitar la evaluación de la aterosclerosis carotídea al grado de estenosis. El EVC criptogénico, se produce en hasta un 30% de los pacientes con accidente EVC isquémico (11). Un tercio de los pacientes con ictus criptogénico tienen placas ateroscleróticas carotídeas no estenóticas (o producen estenosis leve o mínima) ipsilaterales al accidente cerebrovascular (66). En la angioresonancia, estas placas a menudo demuestran características variables de placa vulnerable, como hemorragia HPI, Ruptura de la placa y trombo luminal (67) . Por lo tanto, es probable que una alta proporción de estos EVC se deban a la ruptura o a la erosión de las placas no estenóticas de alto riesgo. Además, pacientes con un alto grado de estenosis han mostrado que tienen placas estables con bajo riesgo de ruptura (42). Debido a estas consideraciones, en los últimos años, ha surgido un cambio de paradigma en la estratificación de riesgo basada en imágenes de la enfermedad carotídea; de medidas estáticas de la estenosis de la arteria carótida a la caracterización de los procesos biológicos dinámicos que ocurren dentro de las placas. Es importante que los distintos grupos de neurólogos, neurocirujanos y neurorradiólogos sean conscientes de este cambio ya que permitirá mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes con estenosis de la arteria carótida de alto y bajo grado, e identificar pacientes que puedan beneficiarse de un tratamiento temprano.

## 2). PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad la enfermedad carotídea se ha abordado de acuerdo a si se presenta un grado de estenosis significativo y a su asociación con la presencia de síntomas neurológicos atribuibles a isquemia cerebral. Si se tiene en cuenta que es posible que los mecanismos que confieren un alto riesgo a las placas carotideas pueden estar presentes en pacientes asintomáticos o incluso en aquellos que aun no alcanzan un grado de estenosis significativo, resulta necesario identificar estos factores, establecer su frecuencia y estimar su relacion con la isquemia cerebral en pacientes con EVC isquémico sin estenosis significativa por Ultrasonido y/o Angiotomografía.

La Angioresonancia puede ser esta alternativa diagnostica, que nos permita identificar pacientes con características de vulnerabilidad o inestabilidad de la placa, que aun no ha alcanzado un porcentaje de estenosis significativo.



### 3). HIPÓTESIS

- **Hipótesis Nula (H0):** La angioresonancia carotídea en los pacientes con EVC isquémico sin estenosis significativa (>50%) medida por ultrasonido o angiotomografía, no permite identificar características de riesgo que establezcan la vulnerabilidad o inestabilidad de la placa.
- Las características de la placa ipsilaterales al sitio sintomático difieren por resonancia magnética al compararlas con las contralaterales al lado afectado.
  
- **Hipótesis Alternativa (Ha):** La angioresonancia carotídea en los pacientes con EVC isquémico sin estenosis significativa (>50%) medida por ultrasonido o angiotomografía, es útil para detectar características de riesgo que establezcan la vulnerabilidad o inestabilidad de la placa.
- Las características de la placa por resonancia magnética son similares independiente del lado sintomático.

**Prueba de Hipótesis: ( $H_0=H_a$ ) y ( $H_0\neq H_a$ ).**

#### 4). OBJETIVOS

##### **Objetivo general:**

- Evaluar la Angioresonancia carotidea en la detección de características de riesgo en la placa de aterosclerosis en pacientes con EVC isquémico y estenosis menor al 50% medida por ultrasonido o angiotomografía.

##### **Objetivos específicos:**

- Identificar las características demográficas de la población con EVC isquémico y estenosis carotidea no significativa.
- Evaluar la etiología probable del EVC isquémico en los pacientes con estenosis menor al 50% por ultrasonido y/o angiotomografía.
- Evaluar la frecuencia de presentación de la Hemorragia intraplaca por angioresonancia en pacientes con EVC isquémico y estenosis menor al 50% por ultrasonido y/o angiotomografía.
- Evaluar la frecuencia de presentación de la ruptura o adelgazamiento del anillo fibroso de la placa aterosclerosa por angioresonancia en pacientes con EVC isquémico y estenosis menor al 50% por ultrasonido y/o angiotomografía.
- Evaluar la frecuencia de presentación del Centro necrótico rico en lípidos en la placa por angioresonancia en pacientes con EVC isquémico y estenosis menor al 50% por ultrasonido y/o angiotomografía.
- Clasificar el tipo de placa aterosclerosa por sus características, en estables, vulnerables e inestables.
- Evaluar el estado de la pared del vaso contralateral al sitio del infarto para identificar las características de la placa en caso de encontrarse, en pacientes previo a la presentación de síntomas clínicos.

## 5) JUSTIFICACIÓN

El cambio entre el tratamiento médico y de intervención (Stenting ó Endarterectomía), está basado en el estatus: sintomático y % de estenosis. Es necesario evaluar la utilidad de la resonancia magnética en comparación al ultrasonido carotideo y la angiotomografía para identificar las características que sugieren una vulnerabilidad en la placa, independiente de su grado de estenosis; y así permitir brindar el mejor tratamiento en cada caso, independiente del grado de estenosis.

En un futuro, si optimizamos las pruebas diagnósticas de la enfermedad carotidea, en una aproximación basada en las características de la placa, podríamos en un futuro identificar a los pacientes de alto de riesgo sufrir un infarto cerebral, que requerirán un tratamiento de intervención temprano, sin importar el grado de estenosis del vaso o incluso si aun no presenta síntomas clínicos. En suma se buscaría detectar a los pacientes asintomáticos clínicamente con mayor riesgo de volverse sintomáticos.

## 6) METODOLOGÍA

- a) Diseño: Estudio prospectivo tipo serie de casos.
- b) Población: Pacientes con EVC isquémico confirmado por imagen que acuden a urgencias del INNN desde octubre 2016 hasta octubre 2017.
- c) Muestra: se incluirán a todos los pacientes que cumplan los criterios de selección y no presenten criterios de exclusión. El muestreo será por conveniencia del subgrupo de pacientes captados para el protocolo 26/17 Abordaje diagnóstico de la Enfermedad Carotidea.
- d) Criterios de selección del estudio: Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria del territorio anterior, en los primeros 7 días posterior al evento. Deben contar al menos con Doppler de vasos de cuello y/o Angiotomografía de vasos del cuello, realizados en los primeros 7 días del evento, con estenosis carotidea menor al 50% estimada por al menos uno de estos métodos
- e) Criterios de Exclusión: Cualquier contraindicación para la realización de estudios de resonancia magnética y/o aplicación de Gadolinio.

### **Intervención: TÉCNICA DE IMAGEN**

El protocolo de resonancia magnética carotidea se llevó a cabo en un equipo SIEMENS Skyra, antena de 64 canales para cabeza con las siguientes secuencias (Tabla 1):

Se adquiere una imagen 3D TOF (FOV=200mm, TE= 3,58ms, TR= 21ms, grosor de corte= 2.0 mm, separación de corte= 0.6mm).

Se adquiere una imagen potenciada en T1 Black Blood Flow Axial (FOV=220mm, TE= 12ms, TR= 800ms, grosor de corte= 2.0 mm, separación de corte= 0.6mm).

Se adquiere una imagen potenciada en Densidad de Protones Axial (FOV=220mm, TE= 9.2ms, TR= 4000ms, grosor de corte= 2.0 mm, separación de corte= 0.6mm).

Se adquiere una imagen potenciada en T2 Axial (FOV=220mm, TE= 12ms, TR= 800ms, grosor de corte= 4.0 mm, separación de corte= 0.6mm).

Se adquiere una imagen potenciada en Flair Axial intracraneal (FOV=220mm, TE= 103ms, TR= 9000ms, grosor de corte= 2.0 mm, separación de corte= 5mm).

Se adquiere una imagen potenciada en T1 Black Blood Flow + Gadolinio Axial (FOV=220mm, TE= 12ms, TR= 800ms, grosor de corte= 2.0 mm, separación de corte= 0.6mm).

La duración total del protocolo es de 37,2 minutos.

<b>Tabla 1. Protocolo de Resonancia Magnética Carotidea</b>								
<b>Secuencia</b>	<b>Tiempo de Adquisición</b>	<b>FOV</b>	<b>Bloques</b>	<b>Cortes por Bloque</b>	<b>TR</b>	<b>TE</b>	<b>Grosor de Corte</b>	<b>Separación de Corte</b>
3D – TOF	6'56''	200mm	5	40 cortes	21ms	3,58ms	2.0mm	0.6mm
T1	8'06'	220mm	--	20 cortes	800ms	12ms	2.0mm	0.6mm
DP	5'42'	220mm	--	32 cortes	4000ms	9.2ms	2.0mm	0.6mm
T2	5'12'	220mm	--	20 cortes	4770ms	111ms	2.0mm	0.6mm
T1 + Contraste	7'36'	220mm	--	20 cortes	800ms	12ms	2.0mm	0.6mm
Flair	3'56	220mm	--	30 cortes	9000ms	103ms	4.0mm	5.0mm

## **ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES**

Se clasificará la calidad del estudio de cada una de las resonancias magnéticas carotideas utilizando una escala previamente publicada donde se valora la relación señal/ruido, y divide del grado 1 al grado 5; donde una puntuación de 1 indicó que la pared arterial y los márgenes de los vasos no eran identificables. Una puntuación de 2 indicó que la relación señal/ruido era marginal, la pared arterial era visible y la subestructura, la luz y los límites externos eran indistintos. Una puntuación de 3 indicó que las estructuras de la pared eran identificables, pero el lumen y los límites externos estaban parcialmente oscurecidos. Una puntuación de 4 indicó la relación señal/ruido fue alta y los márgenes de la pared y la luz del vaso estaban bien definidos. Un puntaje de 5

indicó que la relación señal/ruido era excelente y los márgenes de la pared del vaso así como su luz se podían identificar con detalle (68, 69)

Se utilizará la clasificación de la AHA para placa aterosclerótica adecuada para RM, donde los componentes de las placas ateroscleróticas se agrupan en VI tipos, siendo el Tipo I-II: espesor de pared casi normal, sin calcificación. Tipo III: engrosamiento difuso de la íntima o placa pequeña excéntrica, sin calcificación. Tipo IV-V: placa con centro necrótico lipídico rodeada por tejido fibroso con posible calcificación. Tipo VI: placa compleja con posible defecto en la superficie, hemorragia o trombo. Tipo VII: placa calcificada. Tipo VIII: placa fibrosa, sin centro necrótico lipídico y con posibles calcificaciones pequeñas (70).

Se revisaron y clasificaron las imágenes DICOM de los estudios de ultrasonido y angio tomografía de los pacientes, de este último método de imagen se utilizó una clasificación previamente publicada: PLAC Scale; donde se divide en base al grosor del contenido de tejido blando en la placa carotídea en A: si hay tejido blando presente y es > de 2mm de espesor y en B: si hay tejido blando pero es < de 2mm de espesor; además se agrega el ítem que evalúa el porcentaje de calcificación que presenta la circunferencia de la placa carotídea, en donde 0: sin calcificación; 1: calcificación del 0 - 25% de la circunferencia; 2: calcificación del 25 - 50% de la circunferencia; 3: calcificación del 50 - 75% de la circunferencia y 4: calcificación del 70 - 100% de la circunferencia (41). En ambos métodos de imagen se calculó el porcentaje de estenosis del vaso de acuerdo al método de NASCET (28).

f)

g) Variables (Tabla 2):

a. Demográficas:

i. Edad, sexo, raza, HAS, DM, tabaquismo, obesidad, dislipidemia, EAOC, enfermedad coronaria, tipo de infarto.

b. Dependientes: Enfermedad Carotídea

i. Hemorragia Intraplaca, Centro necrótico rico en lípidos, adelgazamiento o ruptura del anillo fibroso (ulceración), % de estenosis (NASCET).

TABLA 2. CUADRO OPERACIONAL DE VARIABLES				
VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDICIÓN	EVALUACIÓN
Edad	Edad en años cumplidos al momento de presentar el infarto cerebral	Cualitativa	si /no	Con base en la fecha de nacimiento
Sexo	Género con el que se identifique el paciente ante el instituto	Cualitativa	si /no	Interrogatorio
Raza	Grupo étnico al cual pertenece el paciente	Cualitativa	si /no	Interrogatorio
Hipertension Arterial (HAS)	Antecedente de HAS	Cualitativa	si /no	JOIN 8
Diabetes Mellitus (DM)	Antecedente de DM	Cualitativa	si /no	Guías ALAD
Tabaquismo	Antecedente de Tabaquismo	Cualitativa	si /no	Interrogatorio
Obesidad	Antecedente de Obesidad	Cualitativa	si /no	IMC>29.9
Dilipidemia	Antecedente de Dislipidemia	Cualitativa	si /no	Guías AHA
Enfermedad Arterial Oclusiva Crónica (EAOC)	Antecedente de EAOC	Cualitativa	si /no	Guías ACC
Enfermedad Coronaria	Antecedente de Enfermedad Coronaria	Cualitativa	si /no	Guías AHA
Tipo de Infarto Cerebral	Clasificación del Infarto cerebral	Cualitativa	si /no	TOAST
Hemorragia Intraplaca	Lesiones con core necrótico que contienen glóbulos rojos y fibrina	Cualitativa	si /no	secuencias T1, T2, DP, 3D TOF
Centro Necrótico Rico en Lípidos	Parte de la placa rica en colesterol cristalino, ésteres de colesterol y fosfolípidos	Cualitativa	si /no	secuencias T1, T2, DP, 3D TOF
Ruptura del anillo fibroso	Cuando al romperse la cápsula fibrosa dando lugar a un trombo endoluminal al ponerse en contacto la sangre con el contenido lipídico.	Cualitativa	si /no	secuencia 3D TOF
Adelgazamiento del anillo fibroso	Células de músculo liso en una matriz de colágeno y proteoglicanos, con células T y linfocitos. (<65 nanómetros)	Cualitativa	si /no	secuencia 3D TOF
Placa calcificada por resonancia	Placa rica en colágeno con estenosis significativa que contiene áreas de calcificación con pocas células inflamatorias, puede haber core necrótico pero no hay trombos.	Cualitativa	si /no	secuencias 3D TOF, DP
Neovascularización	Formación de vasos sanguíneos en la adventicia, que promueven el crecimiento de la placa	Cualitativa	si /no	secuencias T1 y T1 con Gadolinio
Porcentaje de estenosis por US	Porcentaje de disminución del calibre de la luz del vaso	Cuantitativa	porcentaje	NASCET
Placa estable o inestable por US	Porcentaje de disminución del calibre de la luz del vaso	Cuantitativa	porcentaje	NASCET
Porcentaje de estenosis por ATC	Porcentaje de disminución del calibre de la luz del vaso	Cuantitativa	porcentaje	NASCET
Placa Calcificada por ATC	Presencia de calcificación en la luz del vaso	Cualitativa	si /no	PLaC Score
Porcentaje de estenosis por angiografía	Porcentaje de disminución del calibre de la luz del vaso	Cuantitativa	porcentaje	NASCET
Ulceración de la placa por angiografía	Captación del medio de contraste en el interior de la placa	Cualitativa	si /no	Angiografía
<b>HSA:</b> Hipertensión arterial sistémica, <b>DM:</b> Diabetes Mellitus, <b>IMC:</b> Índice de masa corporal, <b>ALAD:</b> Asociación Latinoamericana de Diabetes, <b>AHA:</b> American Heart Association, <b>EAOC:</b> Enfermedad Arterial Oclusiva Crónica, <b>ACC:</b> American College of Cardiology, <b>TOAST:</b> Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.				

- h) Análisis Estadístico:
- a. La clasificación del tipo de infarto cerebral estará a cargo de un Neurólogo Vasculár.
  - b. A cada carótida evaluada se asignara una clasificación de sintomática o asintomática según su relación ipsilateral o contralateral con el territorio responsable de los síntomas; esto implica que cada carótida en un mismo paciente sea valorada por separada.
  - c. La interpretación de la Angioresonancia será realizada por dos Neuroradiólogos cegados sobre el resultado de los estudios adicionales o del tipo de infarto.
  - d. Se buscaran los reportes del ultrasonido doppler o las imágenes en crudo para estimar el porcentaje de estenosis carotideo.
  - e. Se revisará por dos neuroloradiólogos cegados sobre el resultado de los estudios adicionales las imágenes crudas de angiotomografía para estimar el porcentaje de estenosis.
  - f. Para las variables cuantitativas se usaran medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a su distribución.
  - g. Las variables cualitativas se expresaran en frecuencias y porcentajes.
  - h. Se establecerá la correlación interobservador para la interpretación de las imágenes.
  - i. Se realizará un análisis bivariado entre las carótidas sintomáticas y asintomáticas.
  - j. Se compara la presencia de Ruptura o adelgazamiento del anillo fibroso, Hemorragia intraplaca y Centro necrótico rico en lípidos entre el lado ipsilateral al EVC isquémico y el contralateral mediante X2 con ajuste de Fisher en los casos necesarios.
  - k. Se calculará el coeficiente de correlacion de spearman y pearson para estimar la inestabilidad por angioresonancia.



## 7). CONSIDERACIONES ÉTICAS:

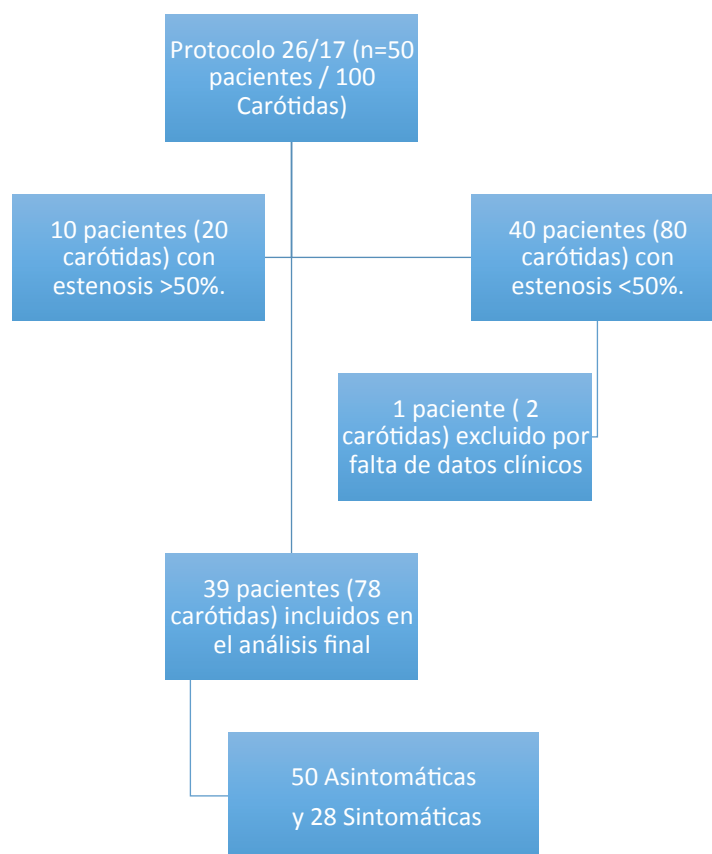
De acuerdo al Reglamento de la Ley General De Salud en materia de Investigación para la Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico, Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1- 2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia, Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012:

- **Estudio con riesgo mayor que el mínimo**

Se obtendrá consentimiento informado para la participación en el estudio.

## 8). RESULTADOS

De los 100 estudios de angioresonancia de carótidas (50 pacientes), realizadas en el marco del protocolo 26/17 registrado en el departamento de investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Se seleccionaron con un porcentaje de estenosis menor al 50% por angiotomografía o ultrasonido un total de 80 estudios (40 pacientes) para este analisis. En 2 estudios (1 paciente) no fue posible la recolección de los datos clínicos dejando para el analisis final 78 angioresonancias (39 pacientes). Cincuenta (64,1%) fueron en arterias contralaterales al sitio del EVC (Asintomáticas) y 28 (35,9%) fueron ipsilaterales al sitio del EVC (Sintomáticas) **Gráfico 1**.

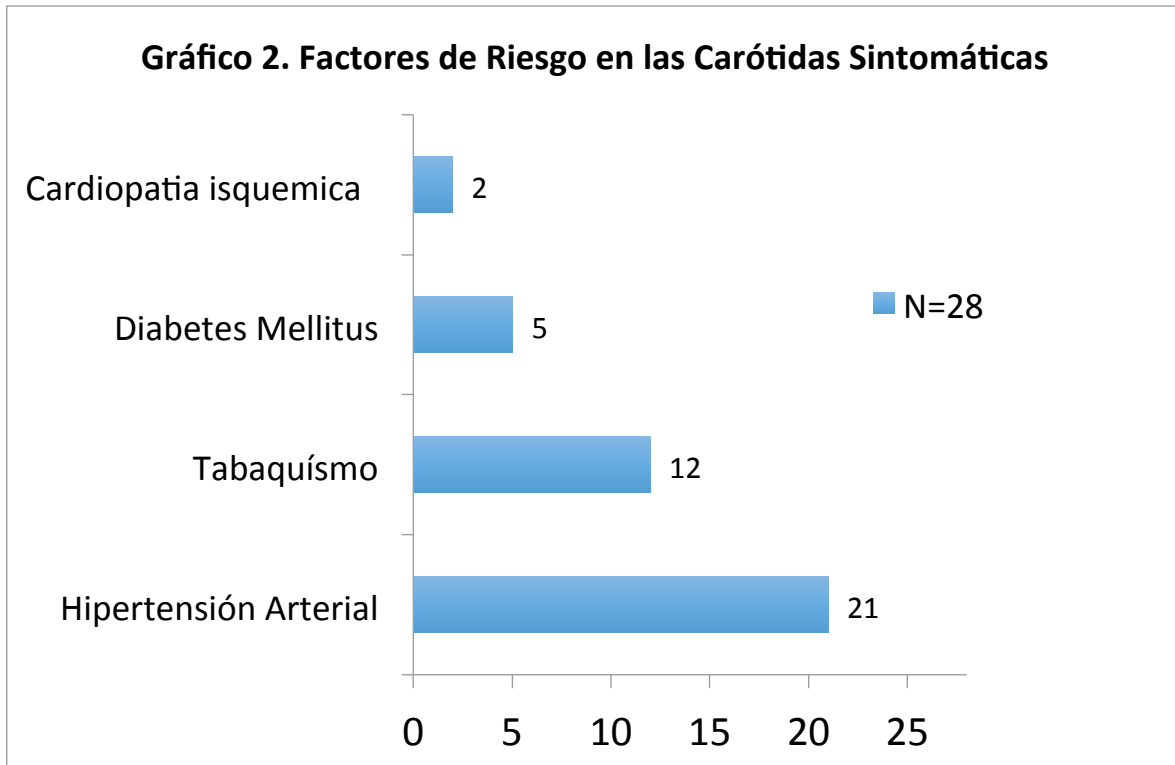


**Gráfico 1. Selección del subgrupo de estudio.**

Los pacientes incluidos en este subgrupo (N=39) tuvieron un edad promedio: 65,21 años (Rango:37 – 87 años). Dieciocho fueron del sexo femenino (46,2%) y 21 (53,8%) del sexo masculino.

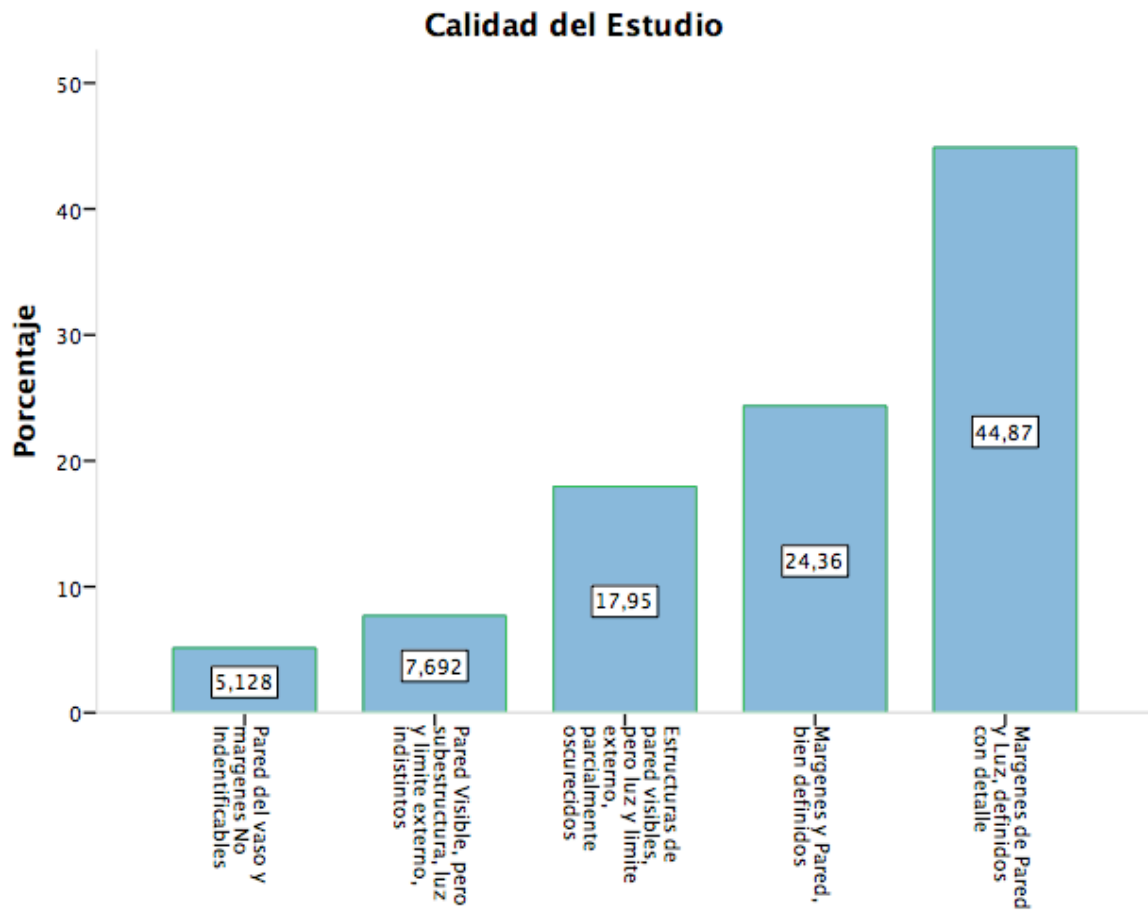
Entre las arterias sintomáticas , el evento debut fue infarto cerebral en 26 (92,9%) y ataque isquémico transitorio en 2 (7,1%). Las manifestacion clínica mas frecuente fue

hemiparesia fascio braquial en 19 (67,85%). Los factores de riesgo identificados al ingreso fueron: hipertensión arterial en 21 (75%), tabaquismo en 12 (42,9%), diabetes mellitus en 5 (17,9%) y cardiopatía isquémica en 2 (7,1%) **Gráfico 2.**

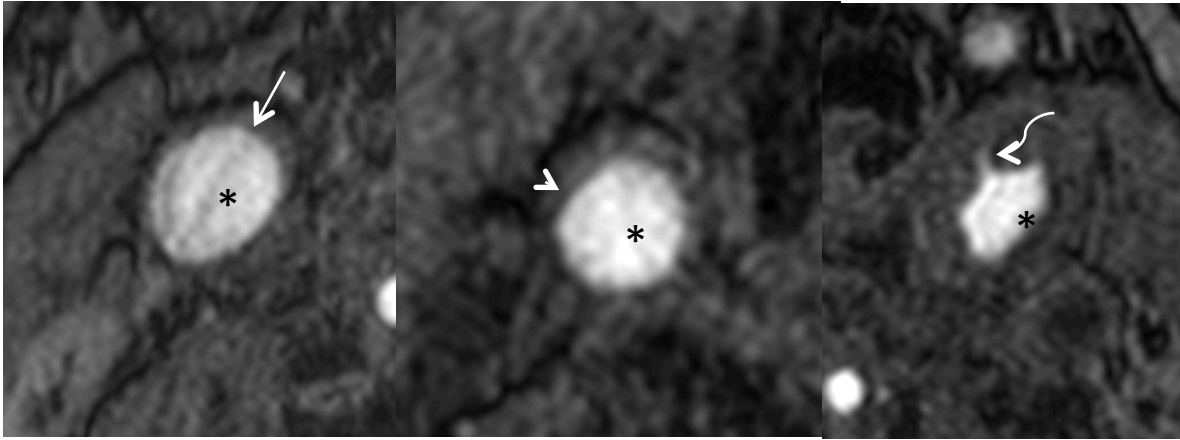


De los 78 estudios de angioresonancia, 4 (5,12%) fueron no interpretables por la calidad del estudio. **Gráfico 3.**

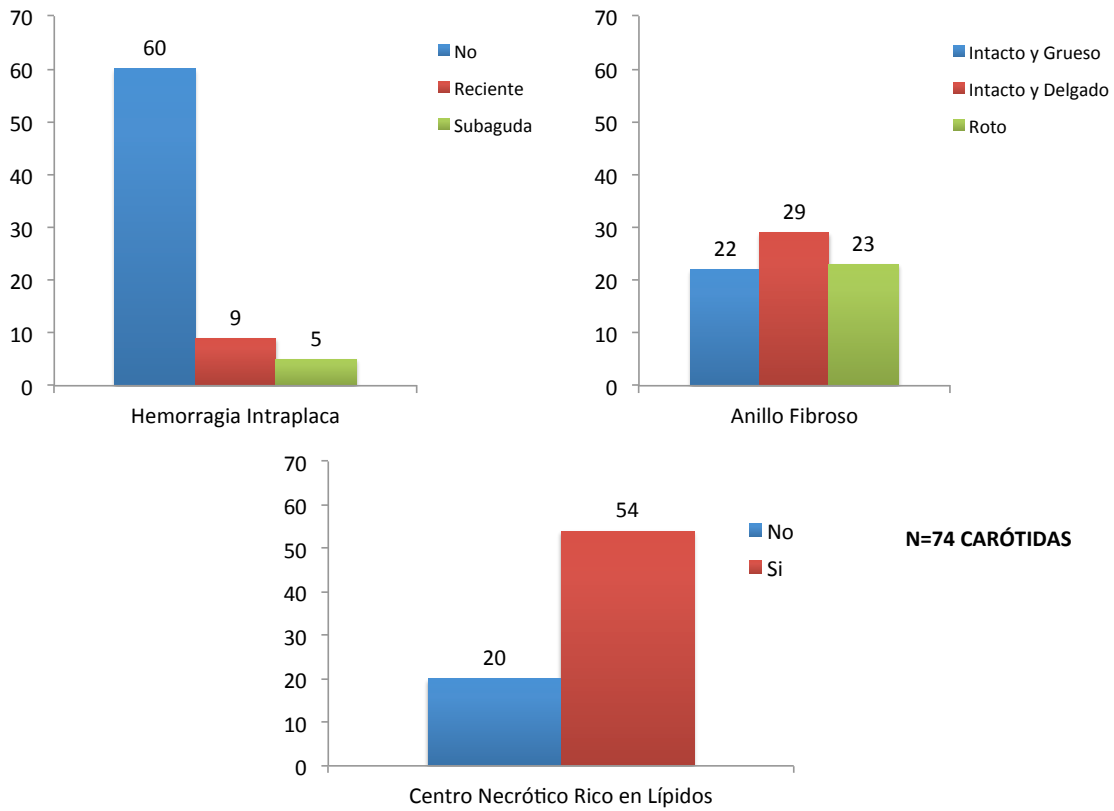
Gráfico 3.



La hemorragia intraplaca estuvo presente en 14 carotidas, reciente en 9 (12,2%) y subaguda en 5 (12,2%) ( $r^2:0,81$ ). El anillo fibroso (**figura 1**) fue intacto y grueso en 22 (29,7%), intacto y delgado en 29 (39,2%) y roto en 23 (31,1%) ( $r^2:0,78$ ). El centro necrótico rico en lipidos estuvo en 54 (73%) de las carótidas ( $r^2:0,82$ ) **Gráfico 4**.

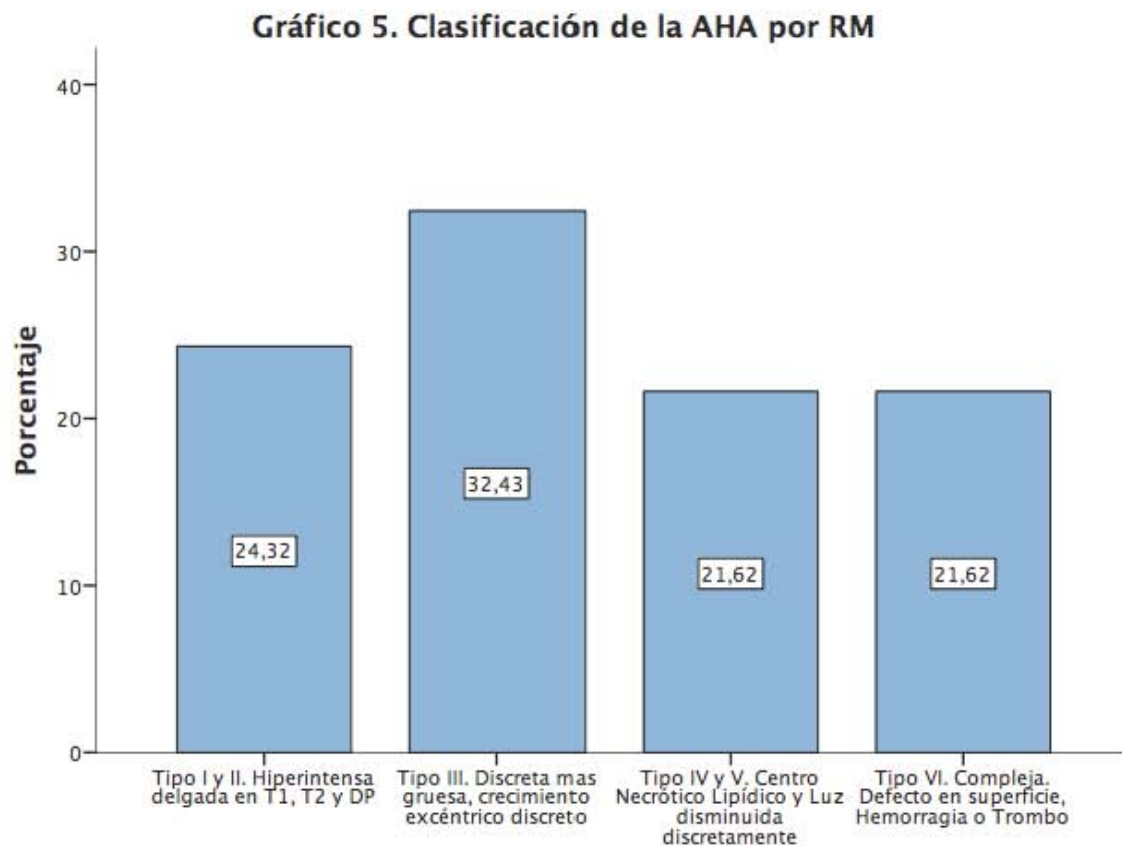


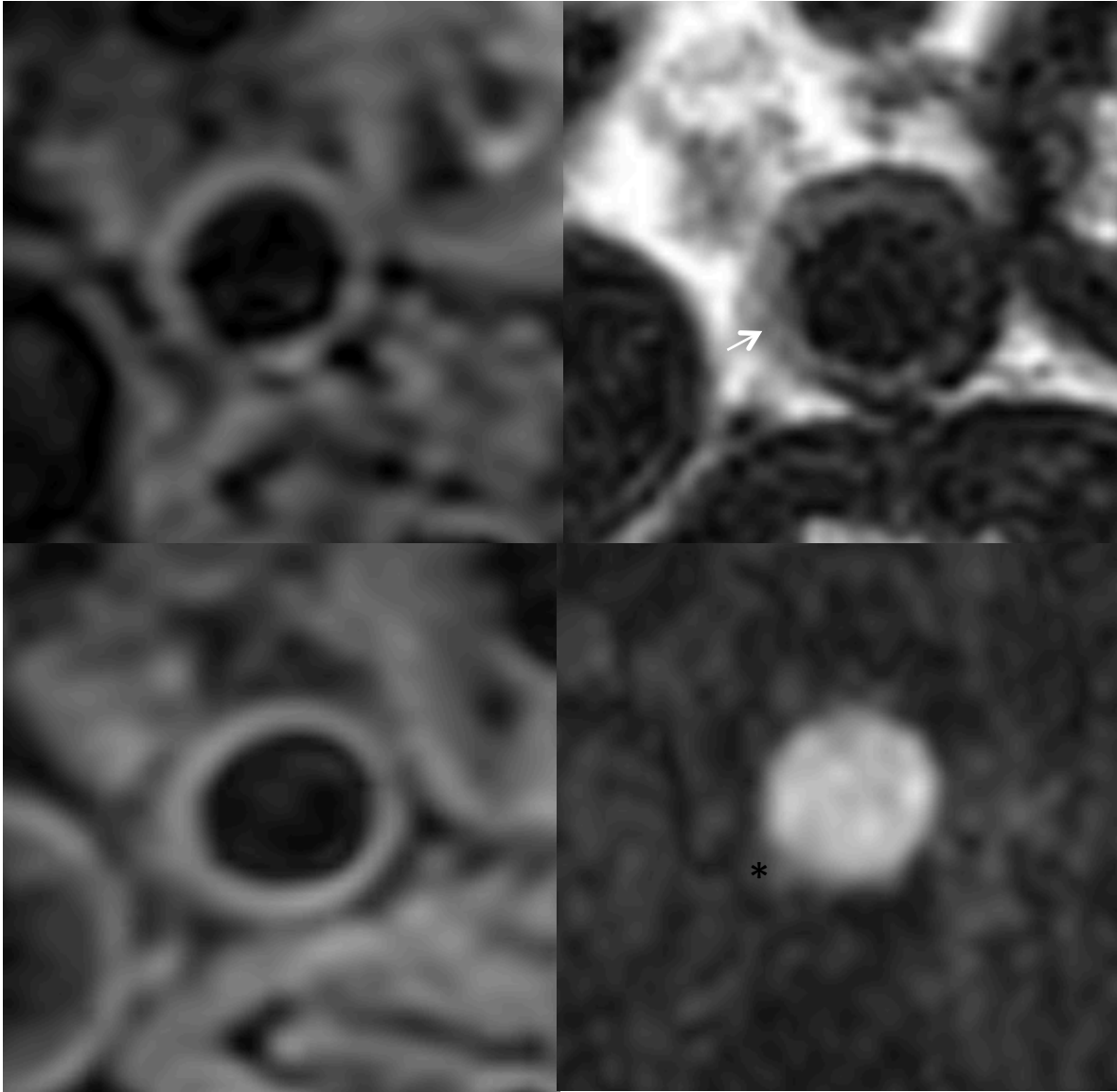
**Figura 1.** Cortes axiales de RM Carotidea a nivel de la ACI potenciadas en 3D TOF. Derecha, se demuestra la presencia de anillo fibroso delgado (flecha blanca) adyacente a una placa carotidea. Centro, se hace evidente la presencia de banda fibrosa gruesa (cabeza de flecha). Izquierda, se aprecia una placa rota (flecha curva). \* Luz vascular.



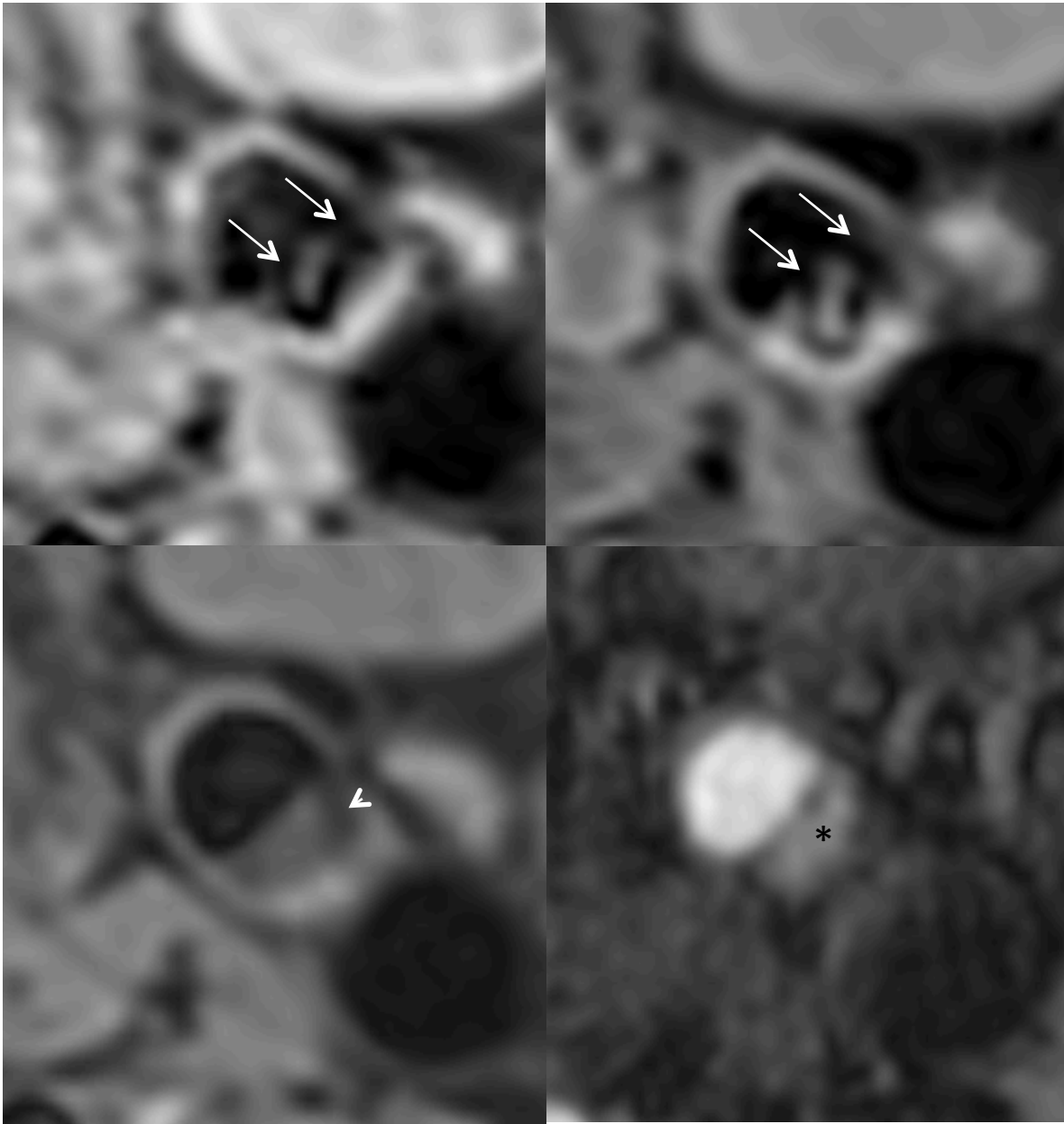
**Gráfico 4.** Características de la Placa en toda la población

Se clasificaron las placas de acuerdo al esquema de la AHA (**Gráfico 5,  $r^2=0,78$** ), en tipo I y II en 18 (24,3%) **figura 2**, tipo III en 24 (32,4%), tipo IV y V en 16 (21,6%) y tipo VI en 16 (21,6%) **figura 3**.





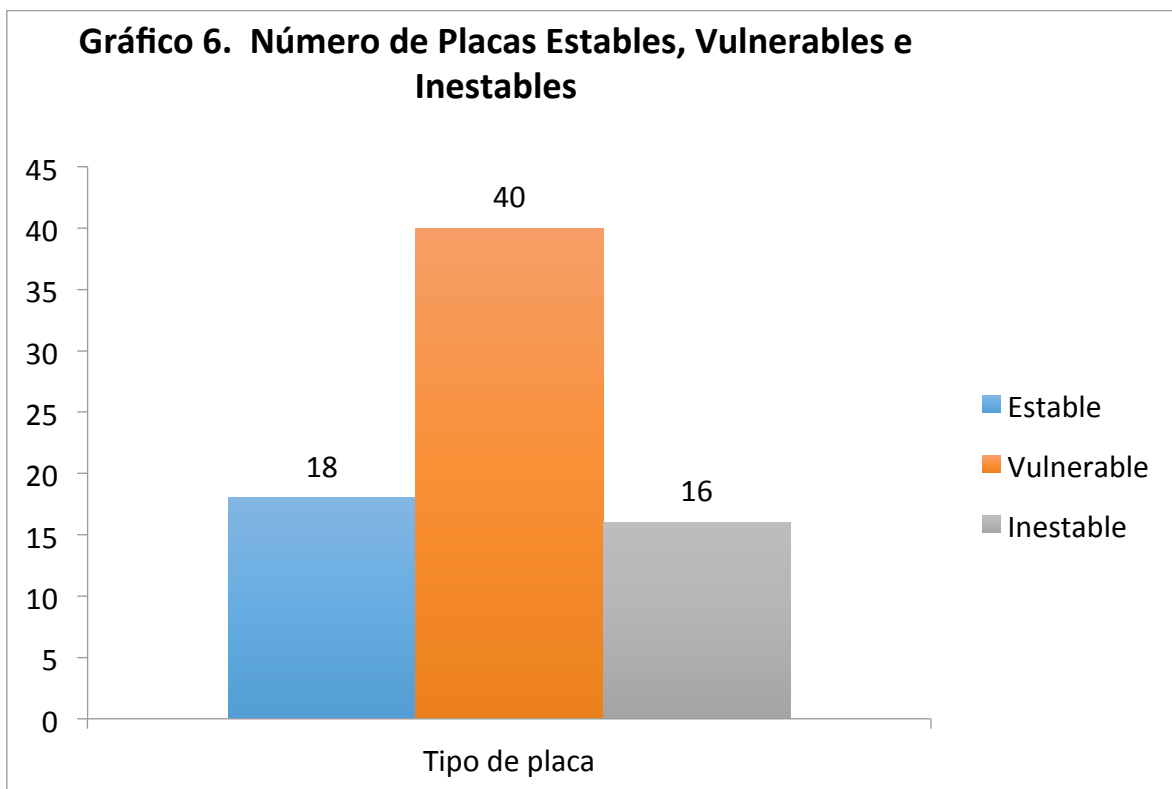
**Figura 1.** Cortes axiales de Resonancia Magnética Carotídea (RMC) a nivel de la ACI en relación a tipo I-II de la clasificación de la AHA. Imágenes izquierdas superior (Imagen T1) e inferior (Imagen en DP), muestran la presencia de la pared vascular con discreta hiperintensidad, siendo más delimitada en la imagen en DP. Superior derecha (Imagen T2) hace evidente la hiperintensidad lineal hacia la luz vascular (flecha recta). Imagen inferior derecha (3D TOF), hace evidente el engrosamiento de la pared vascular el cual se muestra isointenso a los tejidos blandos (\*).



**Figura 2.** Cortes axiales de RM Carotidea a nivel de la ACI en relación a tipo VI de la clasificación de la AHA en un paciente que presento datos clínicos de EVC de tipo isquémico. Imágenes superiores (T1 y T1+Gd) se hacen evidentes los defectos e irregularidad en la superficie de la placa que está en contacto con la luz vascular. Inferior izquierda (Imagen en DP) que evidencia el centro necrótico lipídico de la placa (cabeza de flecha) así zonas hiperintensas al interior que sugieren la presencia de trombo. Inferior derecha (Imagen 3D TOF) que deja ver la hiperintensidad al interior de la placa alternando zonas hipo e hiperintensas, que sugieren la presencia de trombo intraplaca.



Teniendo en cuenta las características en cuanto a la presencia del hemorragia intraplaca, anillo fibroso grueso, delgado o roto, y la presencia o ausencia de un centro necrótico rico en lípidos, también se clasificaron todas las placas como estables, vulnerables e inestables en 18 (24,3%), 40 (54,1%) y 16 (21,6%) respectivamente. **(Gráfico 6  $r^2:0,8$ )**



Al comparar los factores de riesgo cardiovasculares, para evaluar si existía diferencia entre las carótidas sintomáticas y asintomáticas (**Tabla 1.**), se encontró la historia familiar de enfermedad vascular cerebral en 4 sintomáticas (14,3%) y en 5 (10,9%) de las asintomáticas ( $p:0,66$ ). La hipertensión arterial estuvo presente en 21 (75%) y en 31 (64,6%) de las carótidas sintomáticas y asintomáticas respectivamente ( $p:0,34$ ). Cinco (17,9%) sintomáticas y 14 (29,2%) ( $p:0,52$ ) asintomáticas eran en pacientes con diabetes mellitus. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa, entre los factores de riesgo cardiovasculares evaluados en las carótidas sintomáticas y asintomáticas.

<b>Tabla 1. Comparación de los factores de riesgo cardiovascular entre las carótidas sintomáticas y asintomáticas</b>			
<b>Variable</b>	<b>Sintomáticas</b>	<b>Asintomáticas</b>	<b>P</b>
Historia familiar de EVC	4/28 (14,3%)	5/46 (10,9%)	0,66 <sup>¥</sup>
Historia familiar de enfermedad coronaria	1/28 (3,6%)	6/45 (13,3%)	0,16 <sup>¥</sup>
Hipertensión Arterial	21/28 (75%)	31/48 (64,6%)	0,34 <sup>¥</sup>
Diabetes Mellitus	5/28 (17,9%)	14/48 (29,2%)	0,52 <sup>¥</sup>
Tabaquismo	12/28 (42,9%)	22/45 (48,9%)	0,65 <sup>¥</sup>
Enfermedad Coronaria	2/28 (7,1%)	4/46 (8,7%)	0,81 <sup>¥</sup>
Hipercolesterolemia	5/28 (17,9%)	9/48 (18,8%)	0,92 <sup>¥</sup>
Hipertrigliceridemia	5/28 (17,9%)	8/48 (16,7%)	0,89 <sup>¥</sup>
Alcoholismo	5/28 (17,9%)	2/48 (4,2%)	0,62 <sup>¥</sup>

EVC: Enfermedad Vasculat Cerebral; ¥:Chi-cuadrado

De los 4 estudios no valorables por la calidad del mismo, 3 (6%) fueron de las carotidas asintomáticas y 1 (3,6%) de las sintomáticas (p:0,96). En ambos grupos >80% de los estudios tenían un capacidad excelente para la valoración de las características de la placa. La clasificación AHA de las placas se distribuyo de forma simétrica entre los grupos (p:0,386). La hemorragia intraplaca reciente se encontró en 5 (18,5%) de las sintomáticas y en 4 (8%) de las asintomaticas; subaguda en 3 (11,1%) sintomáticas y en 2 (4,3%) de las asintomáticas (p:0,2). El anillo fibroso estuvo roto en 10 (37%) de las sintomaticas y en 13 (27,7%) de las asintomaticas (p:0,51). Veintiuno (77,8%) de las sintomaticas y 33 (70,2%) de las asintomáticas tenían un centro necrótico rico en lípidos (p:0,481).

Se agruparon las placas en estables: 4 (14,8%), vulnerables:16 (59,3%) e inestables: 7 (25,9%) en las sintomáticas y en estables: 14 (29,8%), vulnerables: 24 (51,1%) e inestables: 9 (19,1%) (p:0,34) **tabla 2**.

<b>Tabla 2. Comparación de las características de la placa carotídea entre las sintomáticas y las asintomáticas</b>			
<b>Variable</b>	<b>Sintomáticas (N=28)</b>	<b>Asintomáticas (N=50)</b>	<b>P</b>
<b>Calidad del Estudio:</b>			
Pared del vaso y margenes no identificables	1 (3,6%)	3 (6%)	
Pared Visible, pero subestructura, luz y limite externo, indistintos	2 (7,1%)	4 (8%)	
Estructuras de pared visibles, pero luz y limite externo, parcialmente oscurecidos	6 (21,4%)	8 (16%)	0,96 <sup>£</sup>
Margenes y Pared, bien definidos	7 (25%)	12 (24%)	
Margenes de Pared y Luz, definidos con detalle	12 (42,9%)	23 (46%)	
<b>Clasificación AHA de la placa:</b>			
Tipo I y II. Hiperintensa delgada en T1, T2 y DP	4 (14,8%)	14 (29,8%)	
Tipo III. Discreta mas gruesa, crecimiento excéntrico discreto	11(40,7%)	13 (27,7%)	0,386 <sup>£</sup>
Tipo IV y V. Centro Necrótico Lipídico y Luz disminuida	5 (18,5%)	11 (23,4%)	
Tipo VI. Compleja. Defecto en superficie, Hemorragia o Trombo	7 (25,9%)	9 (19,1%)	
<b>Hemorragia Intraplaca:</b>			
No	19 (70,4%)	41(87,2%)	
Reciente	5 (18,5%)	4 (8%)	0,2 <sup>£</sup>
Subaguda	3(11,1%)	2 (4,3%)	
<b>Estado del anillo fibroso:</b>			
Intacto y Grueso	6 (21,4%)	16 (34%)	
Intacto y Delgado	11(40,7%)	18 (38,3%)	0,51 <sup>£</sup>
Roto	10 (37%)	13 (27,7%)	
<b>Centro Necrótico Rico en Lípidos:</b>			
No	6 (21,4%)	14 (29,8%)	
Si	21(77,8%)	33 (70,2%)	0,481 <sup>¥</sup>
<b>Tipo de Placa:</b>			
Estable	4 (14,8%)	14 (29,8%)	
Vulnerable	16 (59,3%)	24 (51,1%)	0,34 <sup>£</sup>
Inestable	7 (25,9%)	9 (19,1%)	

£: Kruskall -Wallis; ¥: Chi-cuadrado.

## 9). DISCUSIÓN

Presentamos las frecuencias de los tipos de placas ateroscleróticas en un subgrupo de pacientes en quienes por definición no tendrían enfermedad carotídea. La definición actual del infarto cerebral secundario a aterosclerosis de grandes vasos (TOAST, ASCOD)(11, 71) establece que la placa aterosclerótica debe encontrarse ipsilateral al sitio del infarto y establece un límite inferior de estenosis en la luz del vaso del 50%; esto implica que los sujetos en nuestro estudio presenten etiologías diferentes del ictus, entre las cuales se encontrarían la fibrilación auricular, el embolismo de origen indeterminado, los infartos lacunares y el criptogénico como posible causa.

La técnica escogida por resonancia magnética en nuestros pacientes mostró ser reproducible con una excelente correlación interobservador. Los estudios cumplieron una calidad para su interpretación similar a la reportada en la literatura (69, 72); con más del 85% de los estudios con una excelente calidad en su adquisición, garantizando la validez interna de nuestros resultados.

La Hemorragia intraplaca estuvo presente hasta en el 24% de toda la población. Este hallazgo no fue diferente estadísticamente significativo de acuerdo a la lateralidad de los síntomas, contrario a lo reportado en la literatura (73), donde se ha encontrado que la hemorragia intraplaca relacionada con el infarto ipsilateral con un OR:3,13 (IC-95%: 1,25 – 7,84). Estas diferencias pueden ser explicadas por la inclusión en estos estudios de pacientes con estenosis menores del 70%, las cuales son mayores a las nuestras. Así mismo la inclusión en nuestro estudio de pacientes sin un estudio completo de todas las posibles causas para su infarto cerebral pudo subestimar la presencia de hemorragia intraplaca en relación a la lateralidad del infarto.

La ruptura del anillo fibroso y el centro necrótico rico en lípidos fue encontrado con una excelente correlación interobservador y una frecuencia superior a las reportadas en la literatura (55), estos hallazgos pueden explicarse primero por la adecuada calidad para la interpretación en la mayoría de las arterias evaluadas y segundo por una homogeneidad en el tiempo de realización menor a 7 días del estudio permitiéndonos evaluar la ruptura aguda en los casos en que estuviera presente.

Agrupamos las arterias de acuerdo a su relación con el lado del infarto en sintomáticas y asintomáticas y tras compararlas según los factores principales cardiovasculares, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre ellas. Estos resultados implican que las arterias traían la misma carga de riesgo cardiovascular al momento del

estudio. Permittiendonos controlar cualquier sesgo de selección que pudiera estar presente y que afectará los resultados posteriores. La hipertension arterial, diabetes mellitus, tabaquismo fueron los factores mas frecuentes en nuestra poblacion los cuales han sido descritos como factores de riesgo tambien para el infarto cerebral (17) en otros estudios. Aunque esto lo hemos visto como una fortaleza, es necesario considerar que al comparar arterias asintomaticas pero con factores de riesgo cardiovasculares, se puede subestimar la importancia de la presencia de las características de la placa en las arterias que resultaron sintomáticas.

Los rangos de edad de nuestros pacientes reflejan los grupos etareos que son afectados por la enfermedad vacular cerebral (7), y nuestros hallazgos en las características de la placa reflejan que la aterosclerosis de grandes vasos es un proceso lineal que inicia incluso desde etapas tempranas en la vida (15), por lo cual resulta inadecuado basar la decision de una intervencion terapeutica unicamente en presencia de enfermedad carotidea definida por la presencia de síntomas ipsilaterales; pues de ser asi, apoyados en nuestros resultados un 19% de los pacientes con placas inestables tipo VI, no han sido considerados a un tratamiento más adecuado. Este porcentaje aumenta a 21,6% si consideramos a toda la poblacion de nuestro estudio con placas aterosclerotica tipo VI independiente de la lateralidad de los síntomas y recordando que incluimos pacientes con estenosis menores del 50%, las cuales según las guias actuales de la prevención en infarto cerebral (27) relacionado con aterosclerosis de grandes vasos, son pacientes de bajo riesgo. Por estas razones podemos ratificar que un abordaje basado en las características de la placa aterosclerotica, sea quiza los más adecuado.

Clasificamos las placas según sus características usando el sistema de la AHA (72), y posteriormete las definimos en estable (tipo I y II), vulnerables (tipo III, IV y V) e inestables (tipo VI). Considerando que la definicion de vulnerabilidad es aquello que puede ser herido o recibir lesion, vemos mas apropiado denominar vulnerable a aquellas placas que aun no tiene ruptura del anillo fibroso ni hemorragia intraplaca; permaneciendo el termino inestable para las placas de mayor riesgo emboligeno que corresponden a las tipo VI de la AHA (74, 75). Basados en este sistema de definición no encontramos diferencias en su distribución en relacion al lado de los síntomas. Esto nos plantea que basados en la presencia de placas vulnerables o inestables y no en el antecedente de un evento isquemico previo debemos identificar los pacientes en los que se debe optimizar el manejo de esta patología. Responder o plantear si un tratamiento médico basado en

esquemas de doble antiagregación, control estricto de dislipidemia y diabetes mellitus, con cambios en el estilo de vida en comparación a un tratamiento de intervención (stenting o endarterectomía) resulta necesario a la luz de nuestros resultados.

En este análisis de subgrupo de pacientes con infarto cerebral ipsilateral al vaso evaluado por angiografía no encontramos una diferencia estadísticamente entre los tipos de las placas documentadas, con placas inestables de alto riesgo en pacientes que aun no presentan síntomas ipsilaterales.

Nuestro estudio presenta muchas fortalezas que ya han sido resaltadas, la naturaleza prospectiva, la homogeneidad del momento del estudio, la similitud de los pacientes evaluados y la excelente correlación interobservador con una adecuada validez interna. Sin embargo contamos con algunas limitaciones, la técnica empleada de resonancia magnética puede ser no tolerada por algunos pacientes, y somos conscientes que no es un recurso ampliamente disponible limitando un poco su validez externa, por tal razón nuestros resultados deben interpretarse aplicados por el momento a nuestra población. Se requerirán futuros estudios para definir si estas secuencias permiten identificar estas placas en equipos de 1,5 teslas más ampliamente disponibles, y si se mantiene la excelente correlación interobservador y la calidad en la adquisición de los estudios para su interpretación

#### 10). CONCLUSIÓN

La clasificación y tipo de la placa, la hemorragia intraplaca, la ruptura del estuvo fibroso, y el centro necrótico rico en lípidos se distribuyeron sin diferencias estadísticamente significativas entre las carótidas sintomáticas o asintomáticas con estenosis menor al 50% valorada por ultrasonido o angiotomografía. El seguimiento a estos pacientes con imágenes intracraneales nos permitira identificar los casos susceptible a un tratamiento de prevención primaria.

## 11). REREFENCIAS

1. Fuentes B, Diez-Tejedor E. Stroke units: many questions, some answers. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2009;4(1):28-37.
2. Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD000197.
3. Varelas PN, Schultz L, Conti M, Spanaki M, Genarrelli T, Hacein-Bey L. The impact of a neuro-intensivist on patients with stroke admitted to a neurosciences intensive care unit. *Neurocrit Care*. 2008;9(3):293-9.
4. Alberts MJ, Latchaw RE, Jagoda A, Wechsler LR, Crocco T, George MG, et al. Revised and updated recommendations for the establishment of primary stroke centers: a summary statement from the brain attack coalition. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(9):2651-65.
5. Chiquete E RZJ, Murillo B, et al. . Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México, 2000-2008: Una exhortación a la acción. . *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2011(12):235-41.
6. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1997;314(7088):1151-9.
7. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. (0).
8. Díez-Tejedor E, del Brutto OH, Álvarez-Sabín J, Muñoz-Collazos M, Abiusi GRP. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. *Sociedad Iberoamericana de ECV. RevNeurol*.33(05):0455-464.
9. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Current atherosclerosis reports*. 2012;14(4):300-6.
10. Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet neurology*. 2007;6(4):362-72.
11. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
12. Amin H, Nowak RJ, Schindler JL. Cardioembolic stroke: practical considerations for patient risk management and secondary prevention. *Postgraduate medicine*. 2014;126(1):55-65.
13. Baumgartner RW, Sidler C, Mosso M, Georgiadis D. Ischemic lacunar stroke in patients with and without potential mechanism other than small-artery disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(3):653-9.
14. Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2013;12(11):1106-14.
15. Mughal MM, Khan MK, DeMarco JK, Majid A, Shamoun F, Abela GS. Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(10):1315-30.
16. Spence JD. Measurement of carotid plaque burden. *JAMA neurology*. 2015;72(4):383-4.
17. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):182-7.



18. Wilensky RL, Hamamdzc D. The molecular basis of vulnerable plaque: potential therapeutic role for immunomodulation. *Current opinion in cardiology*. 2007;22(6):545-51.
19. Rosenfeld ME, Polinsky P, Virmani R, Kauser K, Rubanyi G, Schwartz SM. Advanced atherosclerotic lesions in the innominate artery of the ApoE knockout mouse. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(12):2587-92.
20. Abela GS, Aziz K, Vedre A, Pathak DR, Talbott JD, Dejong J. Effect of cholesterol crystals on plaques and intima in arteries of patients with acute coronary and cerebrovascular syndromes. *The American journal of cardiology*. 2009;103(7):959-68.
21. Vedre A, Pathak DR, Crimp M, Lum C, Koochesfahani M, Abela GS. Physical factors that trigger cholesterol crystallization leading to plaque rupture. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):89-96.
22. Carr S, Farb A, Pearce WH, Virmani R, Yao JS. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *Journal of vascular surgery*. 1996;23(5):755-65; discussion 65-6.
23. Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, Levy AP, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation*. 2006;113(18):2245-52.
24. Altaf N, Goode SD, Beech A, Gladman JR, Morgan PS, MacSweeney ST, et al. Plaque hemorrhage is a marker of thromboembolic activity in patients with symptomatic carotid disease. *Radiology*. 2011;258(2):538-45.
25. Zenteno-Castellanos MA, Santos-Franco JA, Vega-Montesinosa S, Lee-Aguirrec Á. Manejo endovascular de la aterosclerosis carotídea Parte I. Consideraciones básicas y elementos diagnósticos. *Gac Méd Méx*. 2009;145(5).
26. Szabo K, Kern R, Gass A, Hirsch J, Hennerici M. Acute stroke patterns in patients with internal carotid artery disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(6):1323-9.
27. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(8):e420-63.
28. Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(7):445-53.
29. Young KC, Jain A, Jain M, Replogle RE, Benesch CG, Jahromi BS. Evidence-based treatment of carotid artery stenosis. *Neurosurgical focus*. 2011;30(6):E2.
30. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Bavry AA, Gluud C, Cutlip DE, et al. Carotid artery stenting vs carotid endarterectomy: meta-analysis and diversity-adjusted trial sequential analysis of randomized trials. *Archives of neurology*. 2011;68(2):172-84.
31. Gahremanpour A, Perin EC, Silva G. Carotid artery stenting versus endarterectomy: a systematic review. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*. 2012;39(4):474-87.
32. Chaturvedi S, Bhattacharya P. Large artery atherosclerosis: carotid stenosis, vertebral artery disease, and intracranial atherosclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2014;20(2, Cerebrovascular Disease):323-34.
33. Hussain MA, Verma S, Gupta N, Al-Omran M. Carotid Artery Revascularization: What's the Best Strategy? *Circulation*. 2015;131(25):2226-31.
34. Lanza G, Setacci C, Cremonesi A, Ricci S, Inzitari D, De Donato G, et al. Carotid artery stenting: second consensus document of the ICCS/ISO-SPREAD Joint Committee. *Cerebrovascular Diseases*. 2014;38(2):77-93.
35. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid Artery Stenosis: Gray-Scale and Doppler US Diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-6.

36. Jahromi AS, Cina CS, Liu Y, Clase CM. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of vascular surgery*. 2005;41(6):962-72.
37. Huang C, Pan X, He Q, Huang M, Huang L, Zhao X, et al. Ultrasound-Based Carotid Elastography for Detection of Vulnerable Atherosclerotic Plaques Validated by Magnetic Resonance Imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(2):365-77.
38. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33.
39. Johnston DC, Chapman KM, Goldstein LB. Low rate of complications of cerebral angiography in routine clinical practice. *Neurology*. 2001;57(11):2012-4.
40. Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Di Paolo P, Saba L, Cavallo Marincola B, et al. Diagnostic accuracy of colour Doppler ultrasonography, CT angiography and blood-pool-enhanced MR angiography in assessing carotid stenosis: a comparative study with DSA in 170 patients. *La Radiologia medica*. 2012;117(1):54-71.
41. Pelz DM, Lownie SP, Lee DH, Boulton MR. Plaque morphology (the PLAC Scale) on CT angiography: predicting long-term anatomical success of primary carotid stenting. *Journal of neurosurgery*. 2015;123(4):856-61.
42. Horie N, Morikawa M, Ishizaka S, Takeshita T, So G, Hayashi K, et al. Assessment of carotid plaque stability based on the dynamic enhancement pattern in plaque components with multidetector CT angiography. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(2):393-8.
43. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magnetic resonance in medicine*. 2002;47(6):1202-10.
44. Heidemann RM, Griswold MA, Haase A, Jakob PM. VD-AUTO-SMASH imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;45(6):1066-74.
45. Cappendijk VC, Cleutjens KB, Heeneman S, Schurink GWH, Welten RJTJ, Kessels AG, et al. In vivo detection of hemorrhage in human atherosclerotic plaques with magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2004;20(1):105-10.
46. Saam T, Hatsukami TS, Takaya N, Chu B, Underhill H, Kerwin WS, et al. The Vulnerable, or High-Risk, Atherosclerotic Plaque: Noninvasive MR Imaging for Characterization and Assessment 1. *Radiology*. 2007;244(1):64-77.
47. Watanabe Y, Nagayama M. MR plaque imaging of the carotid artery. *Neuroradiology*. 2010;52(4):253-74.
48. Gaens ME, Backes WH, Rozel S, Lipperts M, Sanders SN, Jaspers K, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of carotid atherosclerotic plaque: model selection, reproducibility, and validation. *Radiology*. 2013;266(1):271-9.
49. Yim YJ, Choe YH, Ko Y, Kim ST, Kim KH, Jeon P, et al. High signal intensity halo around the carotid artery on maximum intensity projection images of time-of-flight MR angiography: A new sign for intraplaque hemorrhage. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2008;27(6):1341-6.
50. Chan J, Monaco C, Wylezinska-Arridge M, Tremoleda J, Gibbs R. Imaging of the vulnerable carotid plaque: biological targeting of inflammation in atherosclerosis using iron oxide particles and MRI. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2014;47(5):462-9.
51. Den Hartog A, Bovens S, Koning W, Hendrikse J, Luijten P, Moll F, et al. Current status of clinical magnetic resonance imaging for plaque characterisation in patients with carotid artery stenosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2013;45(1):7-21.

52. Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Yarnykh VL, O'Brien KD, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(5):1079-84.
53. Cappendijk VC, Kessels AG, Heeneman S, Cleutjens KB, Schurink GWH, Welten RJTJ, et al. Comparison of lipid-rich necrotic core size in symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque: Initial results. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2008;27(6):1356-61.
54. Kerwin WS, Oikawa M, Yuan C, Jarvik GP, Hatsukami T. MR imaging of adventitial vasa vasorum in carotid atherosclerosis. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;59(3):507-14.
55. Millon A, Bousset L, Brevet M, Mathevet J-L, Canet-Soulas E, Mory C, et al. Clinical and histological significance of gadolinium enhancement in carotid atherosclerotic plaque. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(11):3023-8.
56. Etesami M, Hoi Y, Steinman D, Gujar SK, Nidecker AE, Astor B, et al. Comparison of carotid plaque ulcer detection using contrast-enhanced and time-of-flight MRA techniques. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(1):177-84.
57. Saam T, Hetterich H, Hoffmann V, Yuan C, Dichgans M, Poppert H, et al. Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(12):1081-91.
58. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer A. Carotid Plaque MRI and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;59(4):1175.
59. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ, Leung G, Ravikumar R, Zhan J, et al. Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology*. 2009;252(2):502-8.
60. Qiao Y, Etesami M, Astor B, Zeiler S, Trout H, Wasserman B. Carotid plaque neovascularization and hemorrhage detected by MR imaging are associated with recent cerebrovascular ischemic events. *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(4):755-60.
61. Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Liapis CD, Veith FJ. Critique of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): flaws in CREST and its interpretation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(6):539-45.
62. Moore WS, Popma JJ, Roubin GS, Voeks JH, Cutlip DE, Jones M, et al. Carotid angiographic characteristics in the CREST trial were major contributors to periprocedural stroke and death differences between carotid artery stenting and carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2016;63(4):851-7, 8 e1.
63. de Cardiología SA, Argentina SN. Consenso de estenosis carotídea. *Revista Argentina de Cardiología*. 2006;74(2):160-74.
64. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, Williamson EE, DeMarco JK, et al. Ultrasound characteristics of symptomatic carotid plaques: A systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2015;40(3-4):165-74.
65. Brinjikji W, Huston J, 3rd, Rabinstein AA, Kim GM, Lerman A, Lanzino G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg*. 2016;124(1):27-42.
66. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, Grimm J, Cyran C, Schwarz F, et al. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):397-405.
67. Gupta A, Gialdini G, Lerario MP, Baradaran H, Giambone A, Navi BB, et al. Magnetic resonance angiography detection of abnormal carotid artery plaque in patients with cryptogenic stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(6):e002012.

68. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation*. 2001;104(17):2051-6.
69. Saam T, Hatsukami TS, Yarnykh VL, Hayes CE, Underhill H, Chu B, et al. Reader and platform reproducibility for quantitative assessment of carotid atherosclerotic plaque using 1.5T Siemens, Philips, and General Electric scanners. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(2):344-52.
70. Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(11):1368-73.
71. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1-5.
72. Saam T, Ferguson M, Yarnykh V, Takaya N, Xu D, Polissar N, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(1):234-9.
73. van Dijk AC, Truijman MT, Hussain B, Zadi T, Saiedie G, de Rotte AA, et al. Intraplaque Hemorrhage and the Plaque Surface in Carotid Atherosclerosis: The Plaque At RISK Study (PARISK). *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015;36(11):2127-33.
74. Erbel R. [Vulnerable plaque -- vulnerable vessel -- vulnerable patient. Plaques prone to rupture in atheroma/fibroatheroma]. *Herz*. 2003;28(6):483-7.
75. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72.