



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**RESONANCIA MAGNÉTICA CAROTIDEA EN PACIENTES
CON INFARTO CEREBRAL DE ORIGEN ATEROESCLERÓTICO**

TESIS

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

PRESENTA

DR. HÉCTOR ALFREDO MONTENEGRO ROSALES

TUTOR DE TESIS

MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS

Ciudad de México, Julio 2016





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
NEUROCIROGIA
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**

INDICE

INDICE	II
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MARCO TEÓRICO	4
GENERALIDADES	4
EVC ATEROTROMBÓTICO DE GRANDES VASOS	5
FISIOPATOLOGÍA DE LA ATROESCLEROSIS CAROTÍDEA	6
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ATROESCLEROSIS CAROTÍDEA	7
ABORDAJE DIAGNÓSTICO ACTUAL DE LA ATROESCLEROSIS CAROTÍDEA	7
CARACTERÍSTICAS DE PLACAS INESTABLES POR IRM	11
DEL PORCENTAJE DE ESTENOSIS A LAS CARACTERÍSTICAS DE LA PLACA	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	17
OBJETIVO GENERAL.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
JUSTIFICACIÓN	18
METODOLOGÍA	19
DISEÑO	19
POBLACIÓN	19
MUESTRA	19
CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO	19
TÉCNICA DE IMAGEN	20
ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES	21
<i>Demográficas</i>	22
<i>Dependientes</i>	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES	43
ANEXOS	44
TABLA I. PROTOCOLO DE RM CAROTIDEA	44
TABLA II. CUADRO OPERACIONAL DE VARIABLES	45
TABLA 1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS EN PACIENTES CON EVC DE ORIGEN ATROESCLERÓTICO	46
TABLA 2. TIPO DEL EVENTO DEBUT.....	46
TABLA 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS AL INICIO DE LOS SÍNTOMAS	46
TABLA 4. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES CARDIOVASCULARES	46
TABLA 5. ANTECEDENTES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	47

TABLA 6. GRADO DE ESTENOSIS REPORTADA POR US DOPPLER.....	47
GRÁFICO 1. MANEJO MÉDICO RECIBIDO POR LOS PACIENTES	47
GRÁFICO 2. INTERVENCIÓN REALIZADA.....	48
TABLA 7. ECOGENICIDAD DE LA PLACA CAROTIDEA.....	48
TABLA 8. GRADO DE ESTENOSIS REPORTADA POR ANGIO TOMOGRAFÍA	49
TABLA 9. CLASIFICACIÓN PLAC-SCALE	49
GRÁFICO 4. CALIDAD DEL ESTUDIO DE RM POR GRUPOS.....	50
TABLA 10. DISTRIBUCIÓN DE LESIONES ACORDE A LA CLASIFICACIÓN AHA PARA RM	50
GRÁFICO 5. ANILLO FIBROSO	51
TABLA 11. HEMORRAGIA INTRAPLACA REPORTADA	51
GRÁFICO 6. DISTRIBUCIÓN DEL RIESGO DE LAS PLACAS CAROTIDEAS EN BASE A LA CARACTERÍSTICAS POR RM	52
BIBLIOGRAFÍA.....	53

RESUMEN

El presente estudio de investigación fue llevado a cabo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, en la ciudad de México.

La imagen por resonancia magnética (IRM) es la modalidad de imagen mejor establecida para la caracterización de los componentes de la placa aterosclerótica carotídea, misma que permite clasificar a la placa en estable, vulnerable e inestable. En este estudio hemos utilizado el resonador 3T Siemens Skyra que se encuentra en nuestro instituto, adecuando un protocolo multiseuencia que nos permite obtener imágenes de alta resolución y con mejor relación señal-ruído.

Fueron evaluados 32 pacientes con EVC isquémico o ataque isquémico transitorio ipsilateral al sitio evaluado, independiente del grado de estenosis carotídea, este último fue estimado por los métodos de imagen diagnósticos que se utilizan de forma rutinaria en nuestro hospital (US Doppler y Angio Tomografía). Se revisaron y clasificaron los archivos DICOM de US Doppler y Angio TC que estuvieron disponibles de cada paciente. Además se revisó y clasificó cada estudio de IRM Carotídea.

En la IRM Carotídea se buscó la presencia de centro necrótico lipídico, anillo fibroso, hemorragia intraplaca y calcificación, y en base a esto se clasificaron como placas estables, vulnerables e inestables. Por IRM se observó que la mayoría de las placas se encontraban en los tipos IV, V y VI de la AHA, siendo estos estadios los de placas vulnerables e inestables, a diferencia del ultrasonido Doppler donde la mayoría de las placas estuvieron clasificadas como placas estables. Además la mayoría de los pacientes de este estudio presentaban estenosis menores del setenta por ciento.

Nuestros hallazgos demuestran la necesidad de incorporar la IRM Carotídea en la práctica clínica rutinaria del estudio de la aterosclerosis carotídea para poder identificar a pacientes que estén en riesgo de sufrir un evento vascular cerebral de tipo isquémico y puedan beneficiarse de un tratamiento temprano.

INTRODUCCION

La Enfermedad Vascul ar 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%. 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).

La EVC se divide en dos grandes grupos; isquémico y hemorrágico (8). Las hemorragias cerebrales corresponden aproximadamente al 20% de los eventos agudos. En lo referente a la enfermedad vascular isquémica, corresponde al 80% de la carga de ataques agudos y es variado 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 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. 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.

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. En el compromiso extracraneano, la aterosclerosis carotídea tiende a predominar en el bulbo carotídeo y primeras porciones de la carótida interna; es la responsable del 10 a 20% de los EVC isquémicos. 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). Desde hace muchos años se sabe que la estabilidad, vulnerabilidad e inestabilidad de la placa son más importantes que el grado de estenosis para determinar el riesgo de síndrome coronario agudo.

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.

La imagen por resonancia magnética (IRM) es la modalidad de imagen mejor establecida pues existe una variedad de Secuencias de Pulso (SP) disponibles para la caracterización de la placa carotídea. 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). 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.

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).

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

La Enfermedad Vascul ar 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 hemorrágico (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 variado 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 más adelante. De los otros subgrupos, los cardioembolismos suceden cuando en el corazón es la fuente de trombos que embolizan a las arterias cráneo-cervicales, las causas más frecuentes de esta situación son las arritmias cardíacas, 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 ≤ 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 ATEROESCLEROSIS 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 (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 ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA

Las distintas posibilidades finales en el proceso fisiopatológico de la enfermedad carotidea explica las diferentes manifestaciones clínicas, que varían desde la amaurosis fugax hasta síndromes vasculares del territorio carotideo, 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 limítrofes (26). Esto nos pone en manifiesto, que la enfermedad carotidea 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 ATEROESCLEROSIS 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 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 carotidea (29)(30). Hoy en día se han realizado múltiples ensayos comparando la endarterectomía con la colocación de prótesis endovasculares (Stenting carotideo), 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)(33)(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 angiogramografía, 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 angiogramografía la herramienta diagnóstica de selección para definir el tratamiento de los pacientes. A pesar de estas obvias ventajas, la angiogramografía 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) son una técnica frecuentemente usada que permite adquirir 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* (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 (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, vulnerabilidad e inestabilidad 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 vulnerables 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.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente el abordaje diagnóstico de la enfermedad carotídea está basado en el *estatus sintomático o asintomático* del paciente y en buscar el *porcentaje de estenosis de la luz del vaso*. Sin embargo existen pacientes que sin presentar una enfermedad aterosclerótica con un porcentaje de estenosis significativo tendrán síntomas relacionados con un mecanismo de embolismo arteria – arteria. Además, la enfermedad carotídea no es exclusiva de los infartos atribuidos a aterosclerosis de grandes vasos, pudiéndose encontrar en pacientes con infartos lacunares o infartos cardioembólicos.

Es necesario que en la actualidad se cuente con una herramienta que nos permita evaluar las características que le confieren un alto riesgo a la placa aterosclerótica en la enfermedad carotídea, independiente del grado de estenosis.

La resonancia magnética carotídea puede ser esta alternativa diagnóstica, que nos permita identificar a pacientes con enfermedad carotídea y clarificar los principales componentes de una placa aterosclerótica en riesgo en cuyos pacientes ya se ha producido síntomas.

HIPÓTESIS

La resonancia magnética carotídea en pacientes con EVC isquémico o ataque isquémico transitorio ipsilateral al sitio evaluado, es superior para detectar estabilidad, vulnerabilidad e inestabilidad de la placa carotídea independiente del grado de estenosis en comparación con los métodos de imagen diagnósticos convencionales (US Doppler Carotídeo y Angio Tomografía).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la Resonancia Magnética Carotidea en pacientes con EVC isquémico o ataque isquémico transitorio ipsilateral al sitio evaluado para identificar datos de estabilidad, vulnerabilidad e inestabilidad de la placa aterosclerótica independiente de su grado de estenosis en comparación con los métodos de imagen diagnósticos convencionales (US y Angio Tomografía).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar la etiología probable de los pacientes con evento vascular cerebral de tipo isquémico o ataque isquémico transitorio según la clasificación de TOAST.

Evaluar la frecuencia de cada uno de los componentes de placa carotidea por IRM

Determinar la frecuencia de los subtipos de placas carotideas según la clasificación de la AHA

Clasificar el tipo de placa aterosclerótica según sus componentes en estable, vulnerable o inestable

JUSTIFICACIÓN

Es determinante el evaluar la utilidad de la resonancia magnética carotídea contra los métodos de imagen diagnósticos habituales (Ultrasonido Doppler carotídeo y Angiotomografía) para saber si esta nos permite identificar las características que sugieran estabilidad, vulnerabilidad o inestabilidad en la placa, independiente del grado de estenosis y poder así identificar a los pacientes en alto riesgo de poder sufrir un EVC de tipo isquémico o ataque isquémico transitorio y poder entonces realizar un tratamiento médico o de intervención antes de que los pacientes se vuelvan sintomáticos.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Se llevó a cabo un estudio tipo serie de casos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, en la ciudad de México, Distrito Federal, considerado como uno de los principales centros dedicados al estudio de las ciencias neurológicas. Al ser concebido como una institución donde se cultivan con la misma importancia académica las tres principales divisiones de las neurociencias clínicas: Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría, permitiendo así el estudio integral de las enfermedades cerebrales. También cuenta con las subespecialidades de Neuroanestesiología, Neurorradiología, Neuro-otología, Terapia Endovascular Neurológica y Neurofisiología Clínica, así como otros cursos de alta especialidad.

El departamento de Neuroimagen del Instituto, cuenta con un resonador General Electric, de 1.5T y un resonador Siemens 3T, así como un tomógrafo Siemens de 64 cortes, que permiten no sólo brindar los mejores diagnósticos, sino también promover el desarrollo de la investigación en neurociencias.

POBLACIÓN

Pacientes con EVC isquémico confirmado por imagen que acuden a urgencias del INNN desde Octubre 2016 hasta Julio 2017.

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 Carotídea”.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos

Con infarto cerebral cerebral o isquemia cerebral transitoria del territorio anterior en los primeros 7 días posteriores al evento.

Contar al menos con Doppler de vasos de cuello y/o Angiotomografía de vasos del cuello, realizados en los primeros 7 días del evento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Cualquier contraindicación para la realización del estudio de resonancia magnética y/o aplicación de Gadolinio.

TÉCNICA DE IMAGEN

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

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.

Tabla I. Protocolo de Resonancia Magnética Carotídea								
Secuencia	Tiempo de Adquisición	FOV	Bloques	Cortes por Bloque	TR	TE	Grosor de Corte	Separación de Corte
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).

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 (69).

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 carotidea 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 carotidea, 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).

VARIABLES

Demográficas

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

Dependientes

Enfermedad Carotidea. Tabla II.

- Anillo fibroso
- Centro necrótico rico en lípidos
- Hemorragia Intraplaca
- Calcificación de la placa
- % de estenosis (NASCET)

TABLA II. 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, esteres 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 Gadolíneo
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
HSA: Hipertensión arterial sistémica, DM: Diabetes Mellitus, IMC: Índice de masa corporal, ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes, AHA: American Heart Association, EAOC: Enfermedad Arterial Oclusiva Crónica, ACC: American College of Cardiology, TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.				

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La clasificación del tipo de infarto cerebral estará a cargo de un Neurólogo Vasculor.

La interpretación de la resonancia magnética (RM) carotidea será realizada por un neurorradiólogo cegado sobre el resultado de los estudios adicionales o del tipo de infarto.

Se evaluarán las imágenes de US Doppler Carotideo y Angio Tomografía por un neurorradiólogo cegado acerca de los resultados de la RM Carotidea.

Se evaluarán las variables socio-demográficas.

Se estimará la correlación entre las características de RM Carotidea contra US Doppler y/o Angiotomografía.

Para las variables cuantitativas se usarán medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a su distribución.

Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias y porcentajes.

Se calculará el coeficiente de correlación de Spearman y Pearson de acuerdo a las características analizadas por RM carotidea en cuanto a estabilidad, vulnerabilidad e inestabilidad de la placa, con las características del US Doppler y Angio Tomografía.

Se realizará un modelo de regresión logística para identificar las variables relacionadas con la inestabilidad de la placa y el riesgo de un infarto cerebral.

RESULTADOS

Se realizaron un total de 50 estudios de RM Carotidea a los pacientes que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez” y cumplían con los criterios de inclusión al protocolo de estudio, en un periodo que va de Octubre del 2016 a Julio 2017.

De estos 50 estudios de RM Carotidea se trabajo en el subgrupo de pacientes que presentaron datos de EVC isquémico o ataque isquémico transitorio y ipsilateral al sitio evaluado independiente del grado de estenosis, obteniendo un universo de estudio de 32 pacientes.

Se evaluaron 32 pacientes, de los cuales, 16 (50%) del sexo Femenino, con una edad promedio de 64,5 años \pm 12.6 años (**Tabla 1**). Veintisiete pacientes (84,4%) presentaron evento vascular cerebral (EVC) y 5 pacientes (15,6%) ataque isquémico transitorio (AIT) (**Tabla 2**). Las manifestación clínica más frecuentes fue hemiparesia de predominio braquial (n=22; 68,8%) (**Tabla 3**).

Tabla 1. Datos sociodemográficos en pacientes con EVC de origen aterosclerótico

Variable Sociodemográfica		
Sexo Femenino	16 (n)	50,0%
Edad en Años	64,5 (media)	12.6 (DS)

Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 32 pacientes.

Tabla 2. Tipo del Evento Debut

Evento Debut	Frecuencia	Porcentaje
Evento Vascular Cerebral (EVC)	27	84,4
Ataque Isquémico Transitorio (AIT)	5	15,6

Tabla 3. Manifestaciones clínicas al inicio de los síntomas

Manifestación Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Hemiparesia predominio braquial	22	68,8
Compromiso campimétrico	2	6,3
Afasia – Disfasia motora	2	6,3
Hemiparesia densa y desviación forzada de la mirada (Hemisférico)	1	3,1
Hemiparesia densa (subcortical)	1	3,1

Los antecedentes heredo-familiares cardiovasculares encontrados fueron: historia familiar de EVC e historia familiar de cardiopatía isquémica en 4 (12,5%) y 2 (6,3%) pacientes respectivamente (**Tabla 4**).

Tabla 4. Antecedentes heredofamiliares cardiovasculares

Manifestación Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Historia familiar de EVC	4	12,5
Historia familiar de cardiopatía isquémica	2	6,3

La hipertensión arterial (HA) (n=22; 68,8%), diabetes mellitus (DM) (n=7; 21,9%), historia de tabaquismo (n=13; 40,6%), cardiopatía isquémica (n=2; 6,3%), hipercolesterolemia (n=7; 21,9%), e hipertrigliceridemia (n=6; 18,8%); fueron los antecedentes de riesgo cardiovascular mas frecuentes documentados en nuestros pacientes (**Tabla 5**).

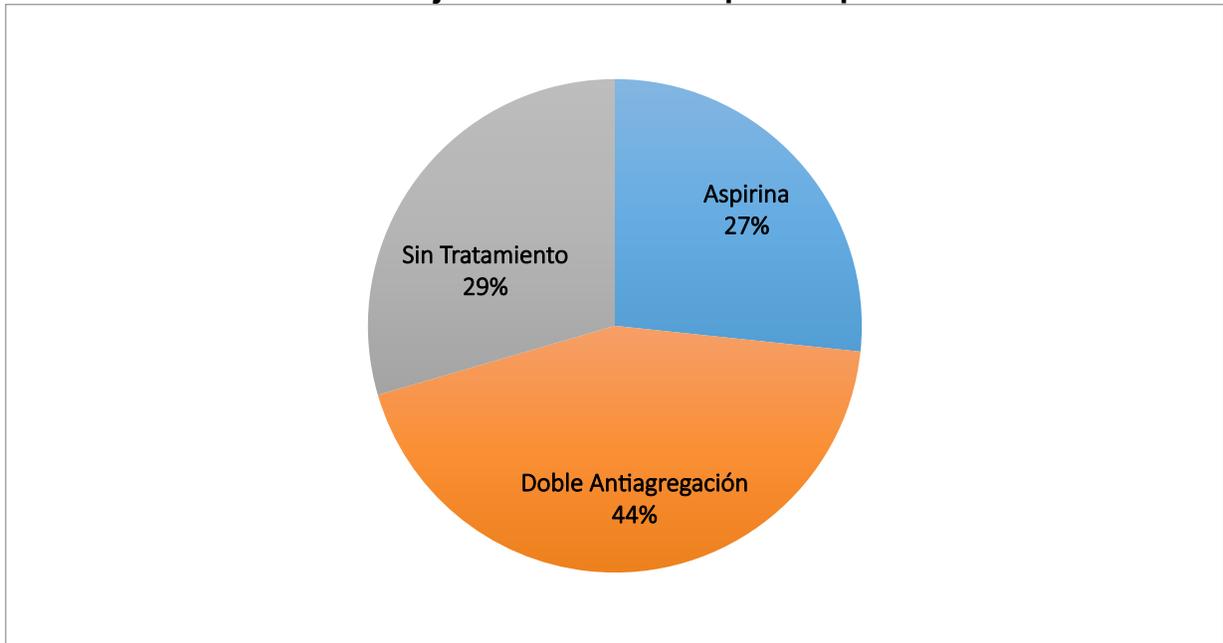
Tabla 5. Antecedentes de riesgo cardiovascular

Manifestación Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión Arterial (HA)	22	68,8
Diabetes Mellitus (DM)	7	21,9
Historia de tabaquismo	13	40,6
Cardiopatía isquémica	2	6,3
Hipercolesterolemia	7	21,9
Hipertrigliceridemia	6	18,8

Nota: Cada frecuencia y porcentaje representados está en relación a los 32 pacientes.

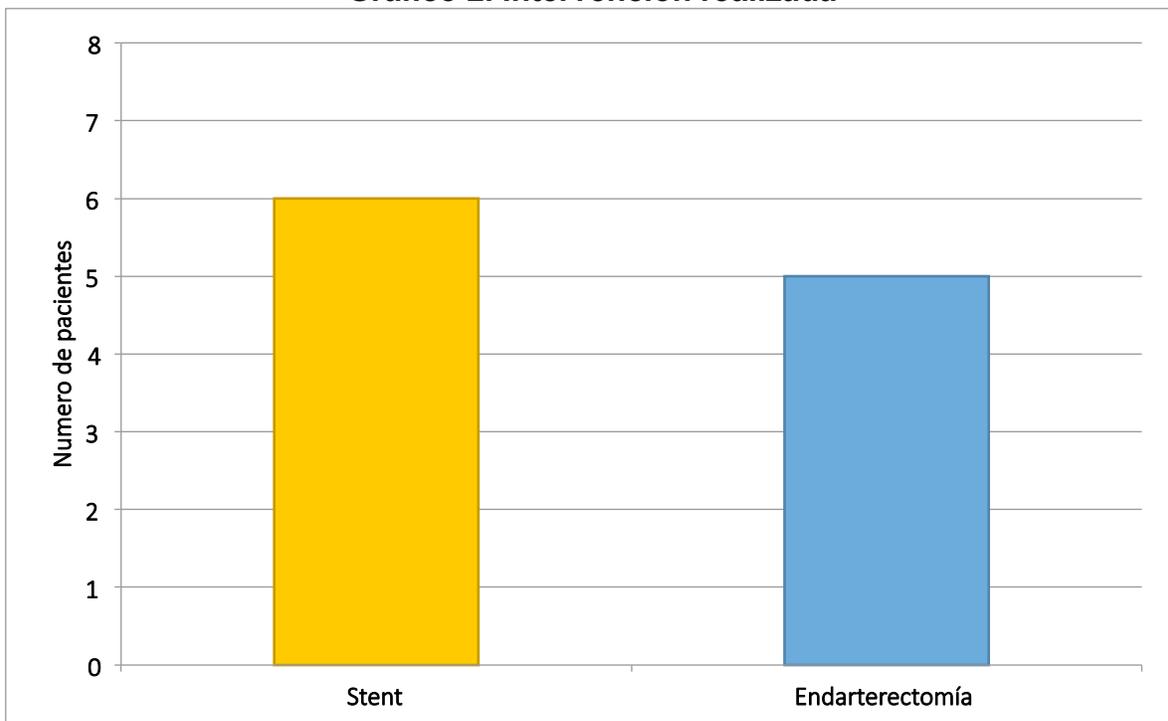
El tratamiento médico recibido fue: solo aspirina en (n=9 ; 28,0%) y doble anti-agregación en (n=13; 46,6%). Diez pacientes (31,6%), no recibieron ningún tratamiento (**Gráfico 1**).

Gráfico 1. Manejo médico recibido por los pacientes



Cinco pacientes (15,6%), fueron llevados a endarterectomía y seis pacientes (18,8%) a angioplastia con stent (**Gráfico 2**) (**Figura 1**).

Gráfico 2. Intervención realizada



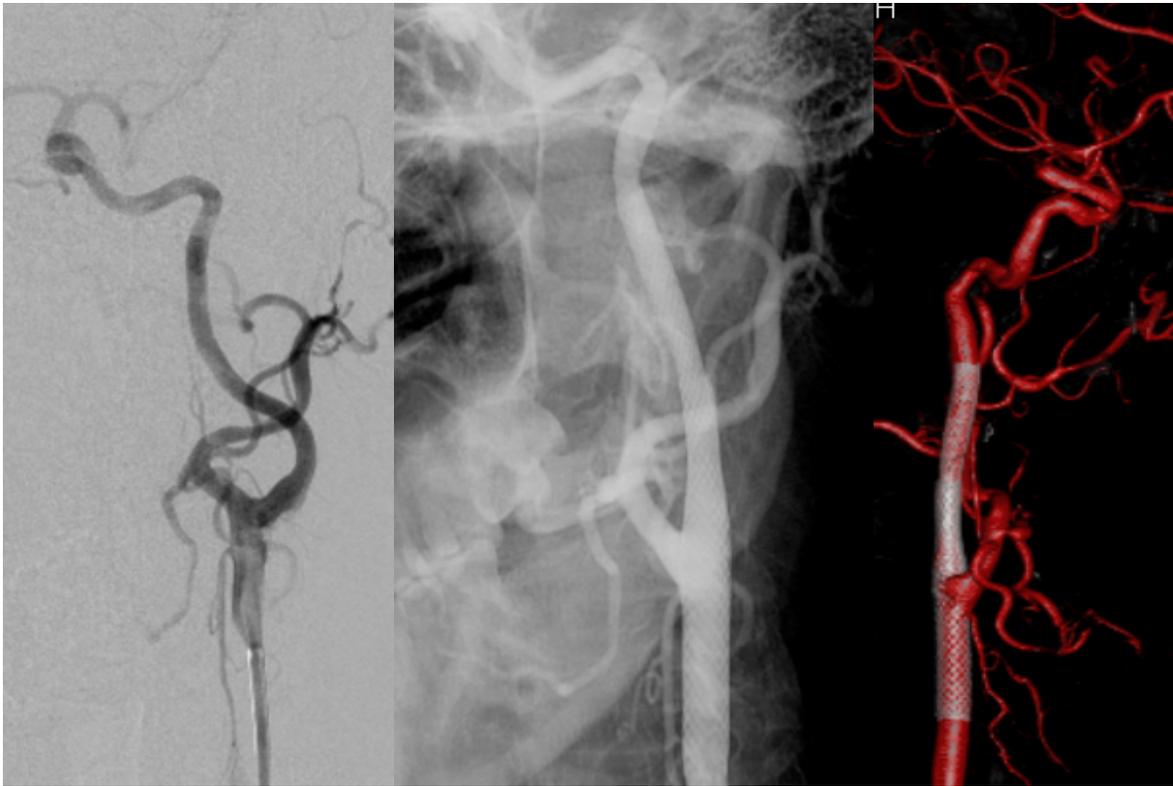


Figura 1. Manejo con colocación de Stent. A la izquierda se presenta imagen angiográfica con disparo de medio de contraste desde la arteria carótida (AC) común izquierda donde se evidencia el defecto de llenado en el bulbo carotídeo además de un kinking en la AC interna. En el centro imagen angiográfica que muestra los Stents Telescopados desde la porción cervical alta de la AC interna hasta la AC común, ya no se observa el defecto de llenado en el bulbo y se hubo corrección del kinking. Imagen derecha: representación 3D.

Los estudios de imagen utilizados para caracterizar la placa carotídea fueron: US Doppler, Angio Tomografía y Resonancia Magnética Carotídea.

El US Doppler fue realizado en 25 pacientes. La **Tabla 6** muestra los hallazgos documentados por este método de imagen. Siete pacientes (28%) sin estenosis, cinco (20%) con estenosis menor al 50%, cinco (20%) con estenosis del 50 al 69%, siete (28%) con estenosis del 70 al 99% y oclusión en un solo caso (4%). (**Figura 2**).

Tabla 6. Grado de estenosis reportada por US Doppler

Manifestación Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Sin estenosis	7	28
Estenosis < 50%	5	20
Estenosis 50 – 69%	5	20
Estenosis 70 – 99%	7	28
Oclusión	1	4

Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 25 pacientes en los que se tuvo acceso al estudio.

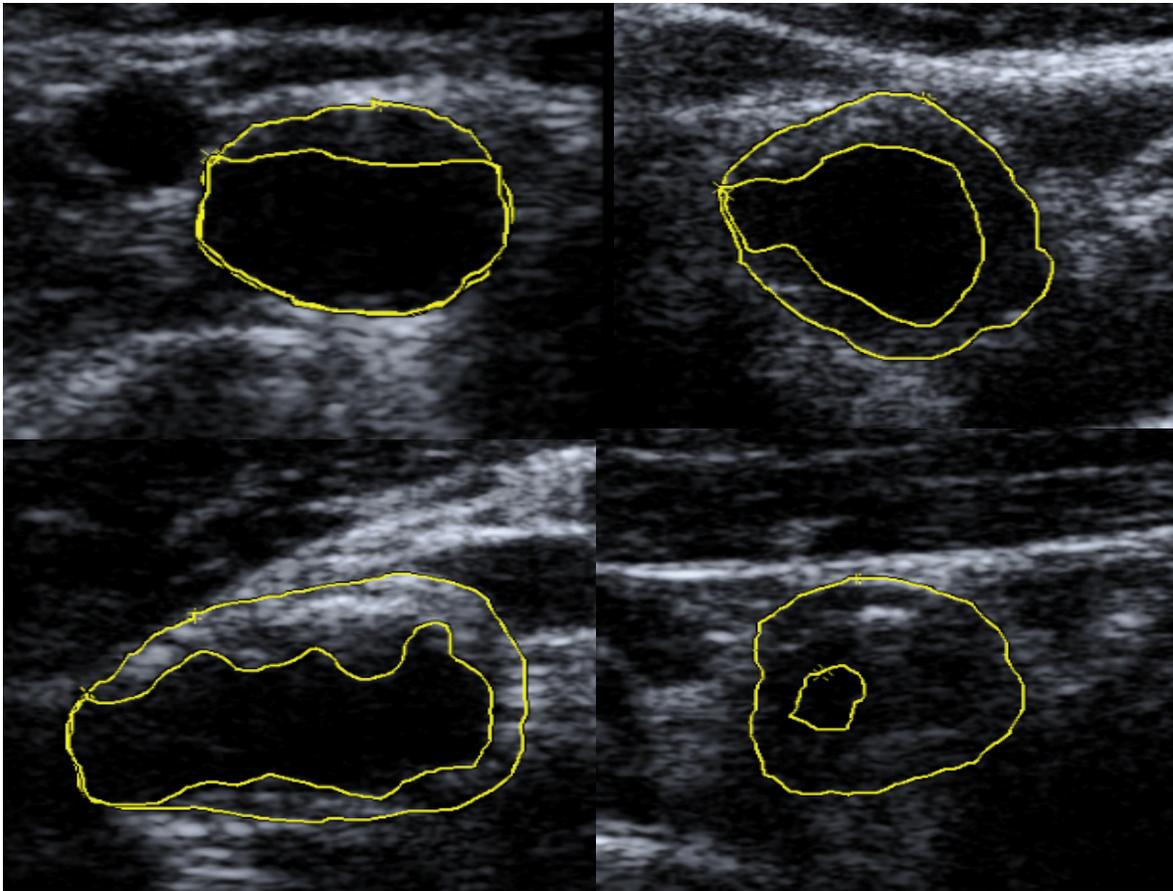


Figura 2. Cortes transversales de ultrasonido (US) en diferentes niveles del bulbo y AC interna donde se evidencian placas ateroscleróticas . Superior izquierda y derecha, estenosis menor al 50%. Inferior izquierda, estenosis del 50-70%. Inferior derecha, estenosis mayor al 70%.

Las características específicas de las placas fueron determinadas en 18 casos, excluyendo 7 casos reportados sin estenosis; la ecogenicidad reportada de las placas fue la siguiente: Hipoecogénica en 5 (27,7%), hiperecogénica en 2 (11,1%), isoecogénica en 1 (5,5%) y mixta en 10 (55,5%) (**Tabla 7**) (**Figura 3**). Con base en esto se reporto placa estable en 16 pacientes (88,8%) e inestable en 2 pacientes (11.1%). (**Gráfico 3**).

Tabla 7. Ecogenicidad de la placa carotidea

Manifestación Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Hipoecogénica	5	27,7
Hiperecogénica	2	11,1
Isoecogénica	1	5,5
Mixta	10	55,5

Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 18 pacientes que fue en los que se documento la presencia de placa aterosclerótica. Mixta: hace referencia a la alternancia de zonas hipo, iso e hiperecogénicas.

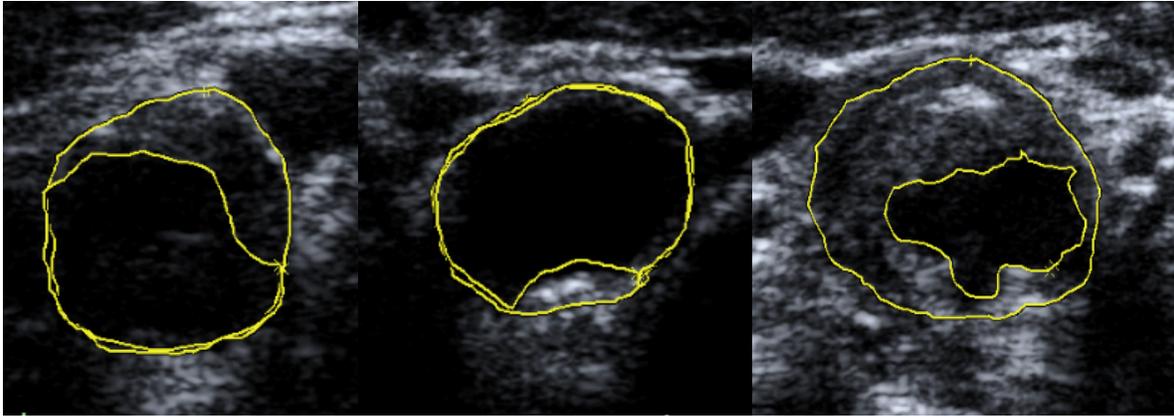
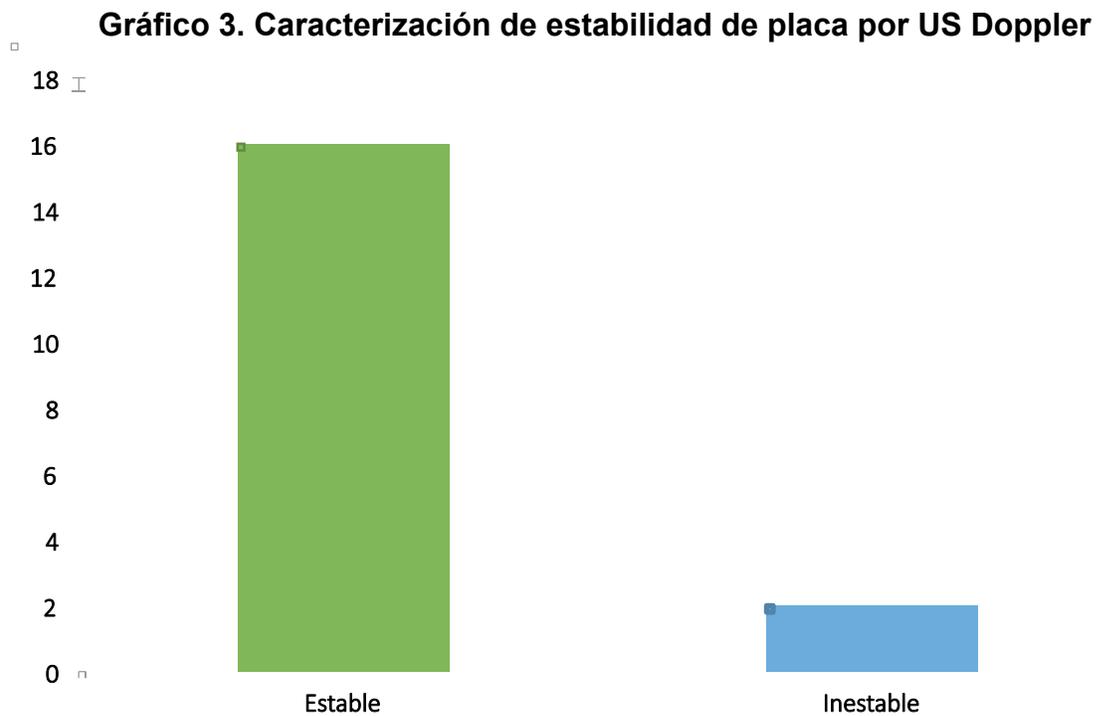


Figura 3. Cortes transversales de ultrasonido (US) en diferentes niveles del bulbo y AC interna donde se evidencian placas ateroscleróticas . De izquierda a derecha, placa hipocogénica, hiperecogénica y de contenido mixto.



Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 18 pacientes que fue en los que se documentó la presencia de placa aterosclerótica.

La Angio Tomografía estuvo disponible en 18 pacientes. La **Tabla 8** muestra los hallazgos documentados por este método de imagen. El grado de estenosis reportado fue: sin estenosis (n=1; 5,6%), estenosis menor al 50% (n=10; 55,6%), dos (11,1%) con estenosis del 50 al 69%, cinco (27,8%) con estenosis del 70 al 99% y no se observó ningún caso de oclusión. **(Figura 4).**

Tabla 8. Grado de estenosis reportada por Angio Tomografía

Manifestación Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Sin estenosis	1	5,6
Estenosis < 50%	10	55,6
Estenosis 50 – 69%	2	11,1
Estenosis 70 – 99%	5	27,8
Oclusión	0	0

Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 18 pacientes en los que se tuvo acceso a las imágenes. El cálculo del porcentaje de estenosis fue realizado usando el método de NASCET.

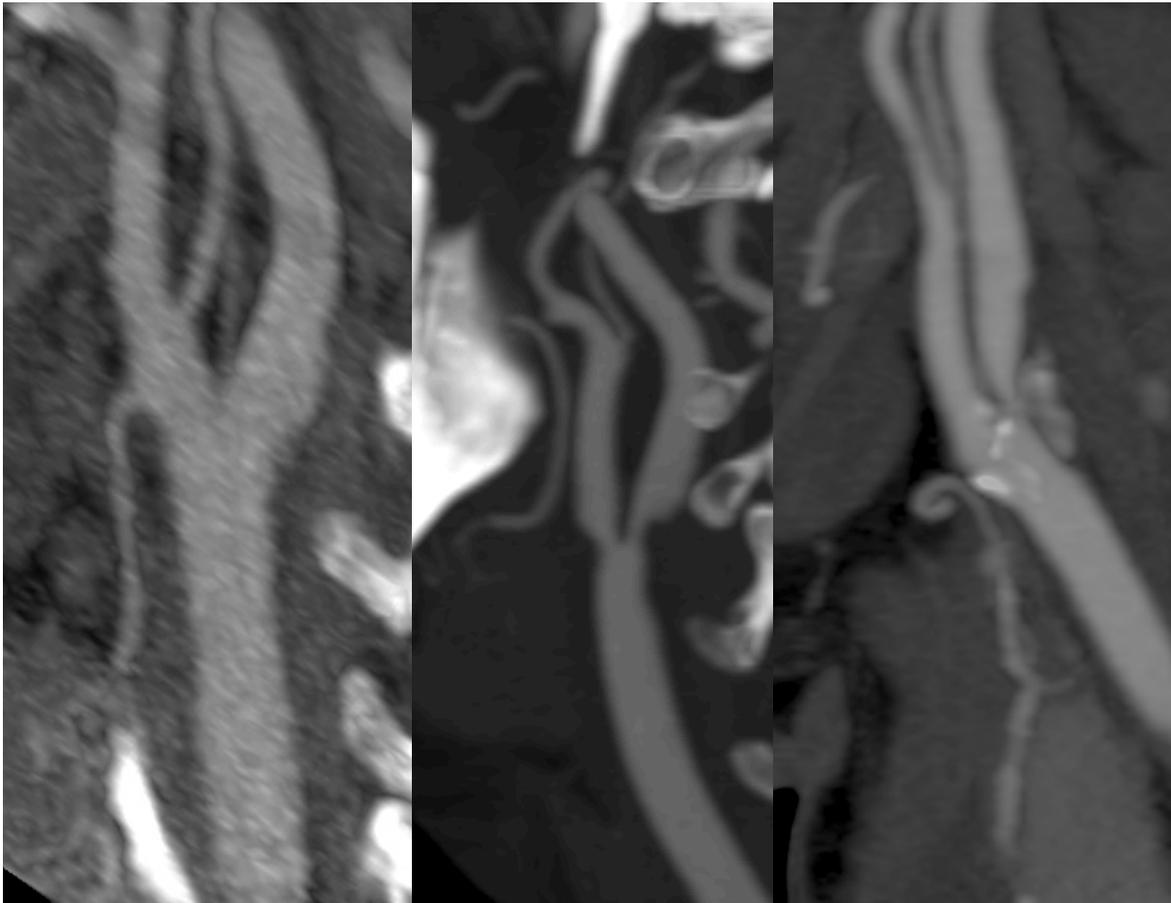


Figura 4. Reconstrucciones 3D de Angio TC a nivel del bulbo carotideo. Imagen derecha, muestra estenosis a nivel del bulbo y ACI menor al 50% por placa blanda. Imagen del centro, muestra estenosis a nivel del bulbo y ACI mayor al 70% por placa blanda. Imagen izquierda, muestra estenosis a nivel del bulbo y ACI mayor al 70% por placa blanda y calcificada.

Se realizó además evaluación con el sistema PLAC-Scale en 17 pacientes. (**Tabla 9**). (**Figuras 5 y 6**).

Tabla 9. Clasificación PLAC-Scale

Tejido Blando	0 (0%)	1 (0-25%)	2 (25-50%)	3 (50-75%)	4 (75-100%)
Presente (A)	1	3	3	2	2
Ausente (B)	2	0	0	1	0
No Aplica	3	0	0	0	0

Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 17 pacientes en los que se tuvo acceso a las imágenes.

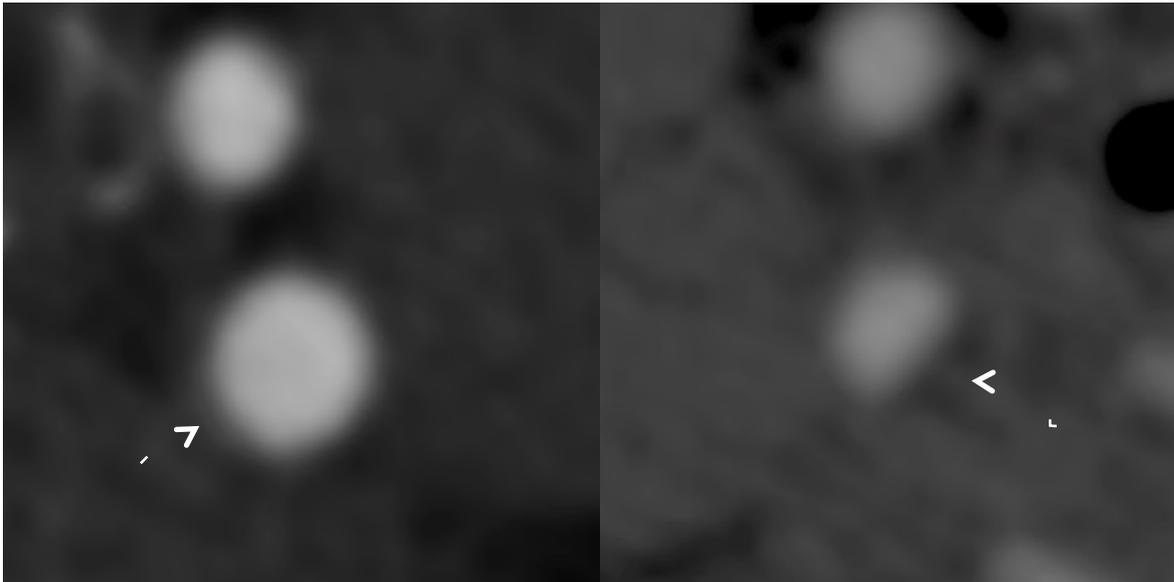


Figura 5. Cortes axiales de Angio TC a nivel ACI. Imagen derecha, muestra la presencia de placa blanda de menos de 2mm de espesor (flecha recta). Imagen izquierda, la presencia de placa blanda de mas de 2mm de espesor (flecha curva)

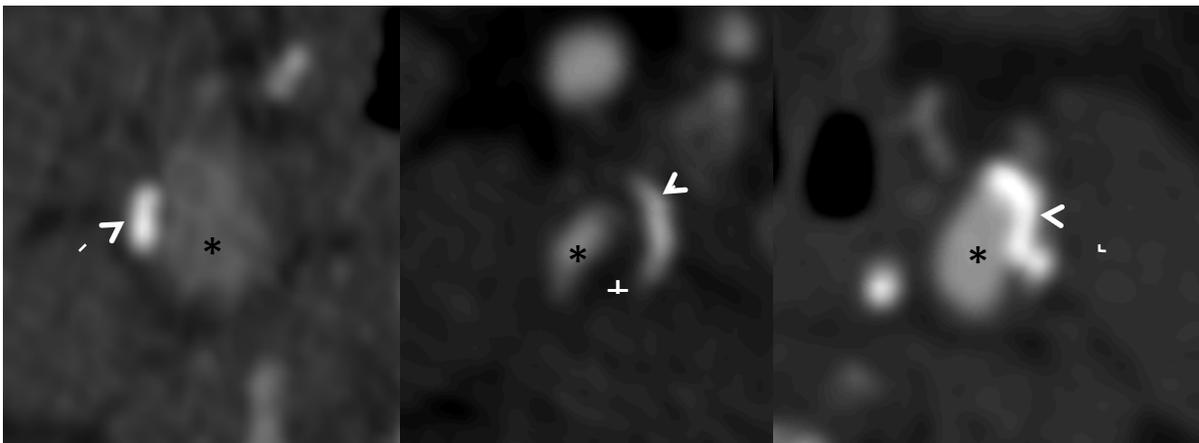
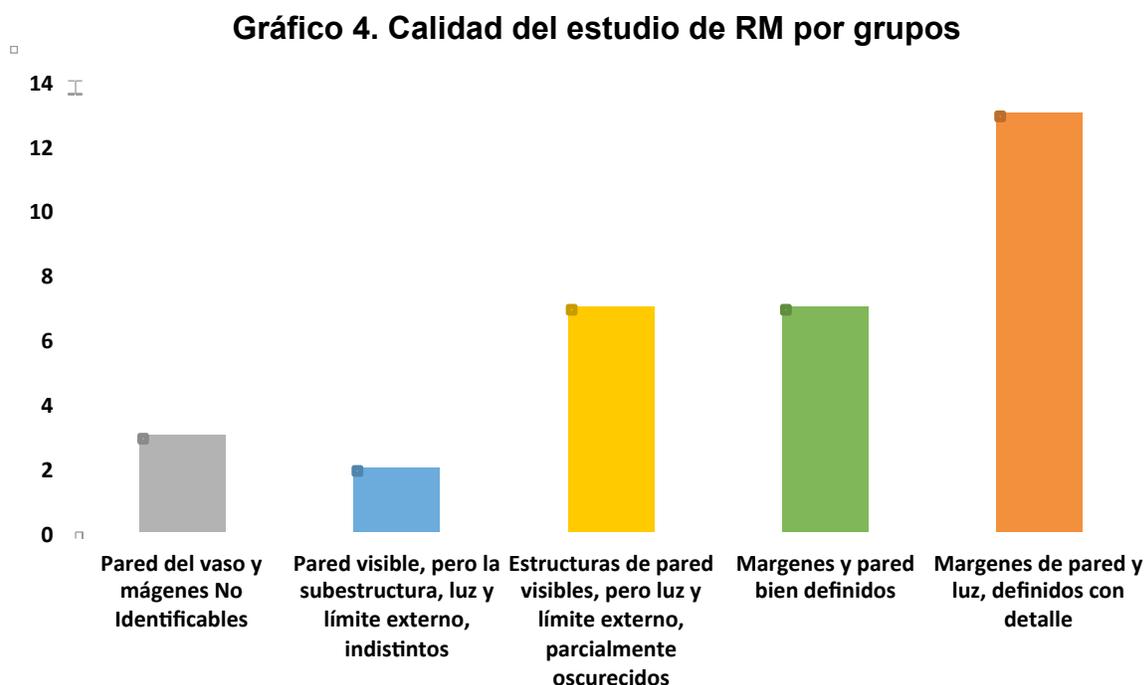


Figura 6. Cortes axiales de Angio TC a nivel ACI. Imagen derecha, muestra la presencia de calcificación que abarca menos del 25% de la circunferencia del vaso (flecha recta). Centro, muestra la presencia de calcificación que abarca del 25% al 50% de la circunferencia del vaso (cabeza de flecha) asociado a componente blando de mas de 2mm de espesor (+). Imagen izquierda, muestra la presencia de calcificación que abarca del 25% al 50% de la circunferencia del vaso (flecha curva) asociado a componente blando de menos de 2mm de espesor. *Luz vascular.

De los 32 protocolos de Resonancia Magnética realizados: 27 estudios fueron valorables (84,4%). (**Grafico 4**).



Nota: Se tomaron con estudios valorables los tipo 3, 4 y 5 de esta clasificación.

La clasificación de la AHA modificada para RM se presenta en la **Tabla 10**. Dos pacientes (7,4%) Tipo I y II, nueve pacientes (33,3%) Tipo III, tres pacientes (11,1%) Tipo IV y V, doce pacientes (44,4%) Tipo VI, un paciente (3,7%) Tipo VIII. (**Figura 7**).

Tabla 10. Distribución de lesiones acorde a la Clasificación AHA para RM

Lesión AHA	Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Tipo I-II	Espesor de pared casi normal	2	7,4
Tipo III	Engrosamiento difuso de la íntima o placa pequeña excéntrica	9	33,3
Tipo IV-V	Placa con centro necrótico lipídico rodeada por tejido fibroso, posibles calcificaciones	3	11,1
Tipo VI	Placa compleja con posible defecto en la superficie, hemorragia o trombo	12	44,4
Tipo VII	Placa calcificada	0	0
Tipo VIII	Placa fibrosa, calcificaciones pequeñas	1	3,7

Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 27 pacientes en los que se tuvo acceso a las imágenes de RM.

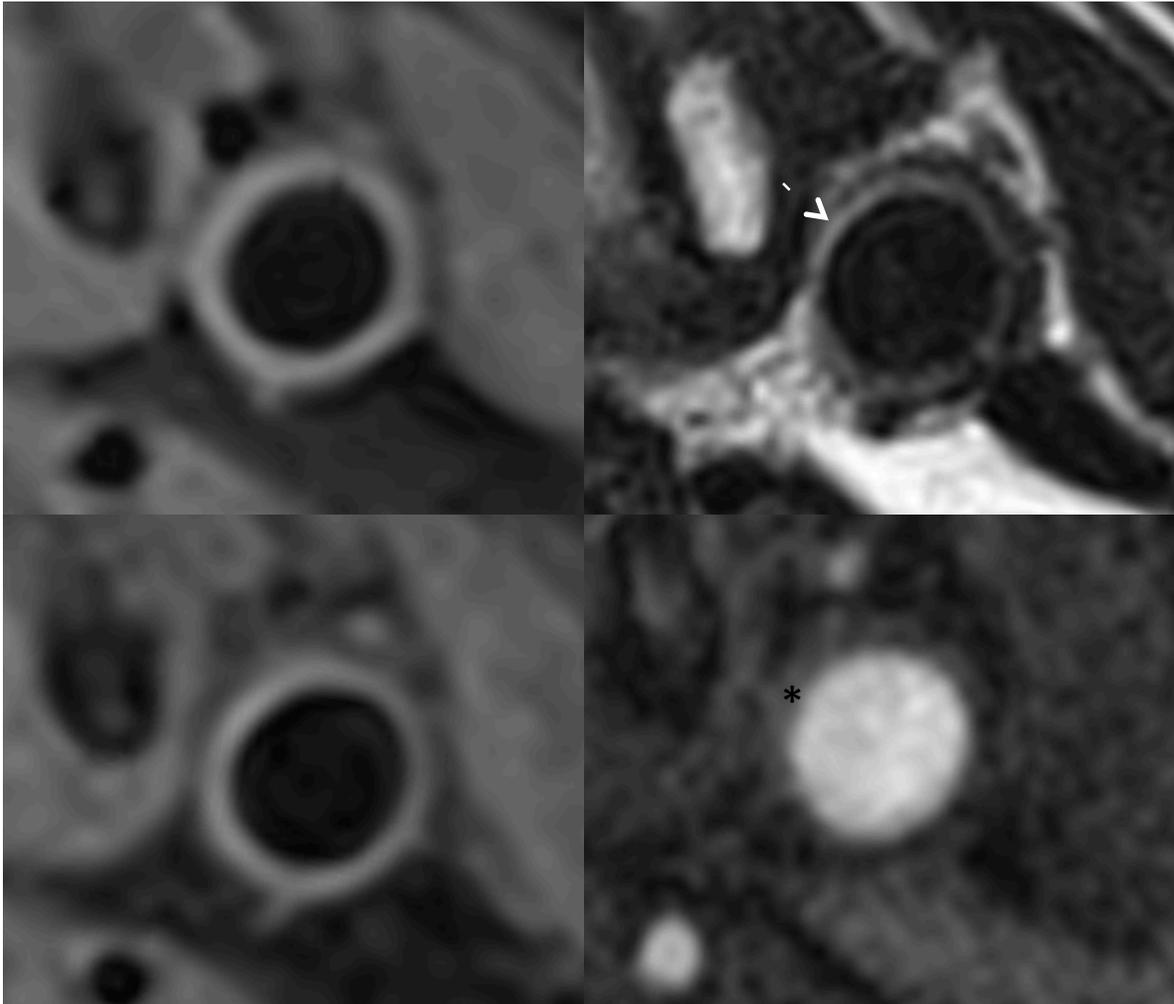
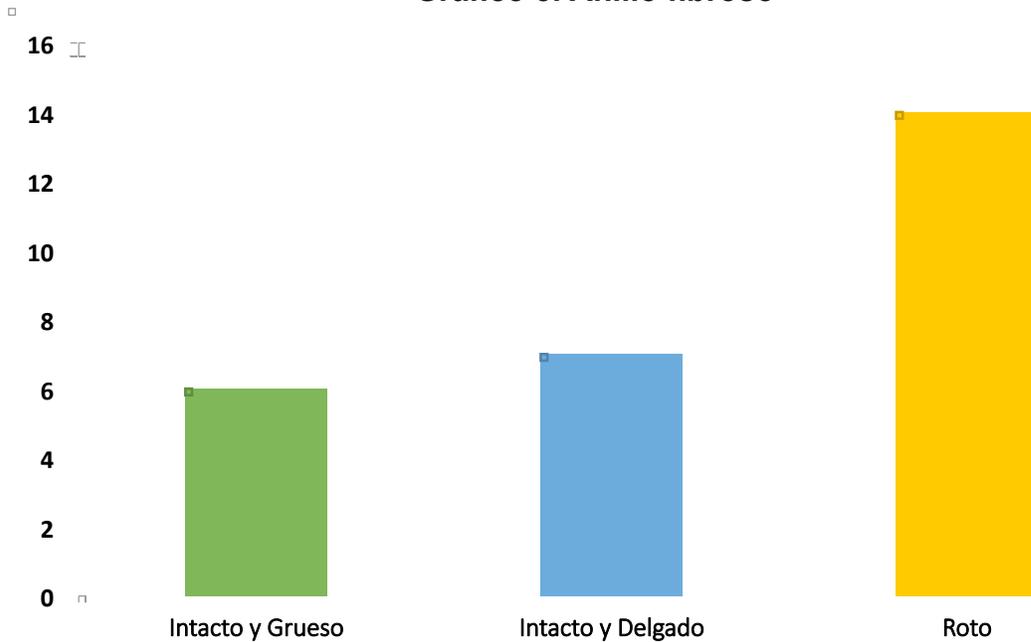


Figura 7. Cortes axiales de Resonancia Magnética Carotídea (RMC) a nivel de la ACI en relación a tipo I-II de la clasificación de la AHA. Imágenes izquierdas superior (Imagen T1) e inferior (Imagen en DP), muestran la presencia de la pared vascular con discreta hiperintensidad, siendo más delimitada 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 (*).

El anillo fibroso fue intacto y grueso en 6 (22,2%), intacto y delgado en 7 (25,9%) y roto en 14 (51,9%). **(Gráfico 5). (Figura 8).**

Gráfico 5. Anillo fibroso



Nota: La frecuencia está en relación a 27 pacientes.

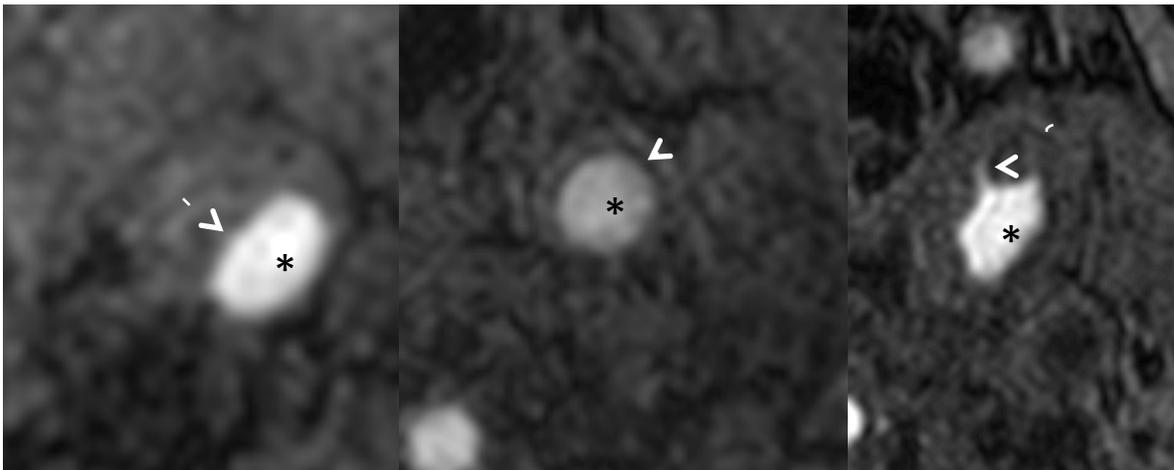


Figura 8. Cortes axiales de RM Carotidea a nivel de la ACI potenciadas en 3D TOF. Derecha, se demuestra la presencia de anillo fibroso delgado (flecha blanca) adyacente a una placa carotidea. Centro, se hace evidente la presencia de banda fibrosa gruesa (cabeza de flecha). Izquierda, se aprecia una placa rota (flecha curva). * Luz vascular.

Se encontró un centro necrótico rico en lípidos en 11 (40,7%). Hubo hemorragia intraplaca en 12 pacientes (44,4%), siendo reciente en 9 (33,2%), subaguda en 3 (11,1%). (Tabla 11). (Figuras 9 y 10).

Tabla 11. Hemorragia Intraplaca reportada

Hallazgo	Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia Intraplaca	12	44,4
Reciente	9	33,2
Subaguda	3	11,1

Nota: La frecuencia está en relación a 12 pacientes, que representan el 44,4% de los 27 pacientes con los que se contó con RM.

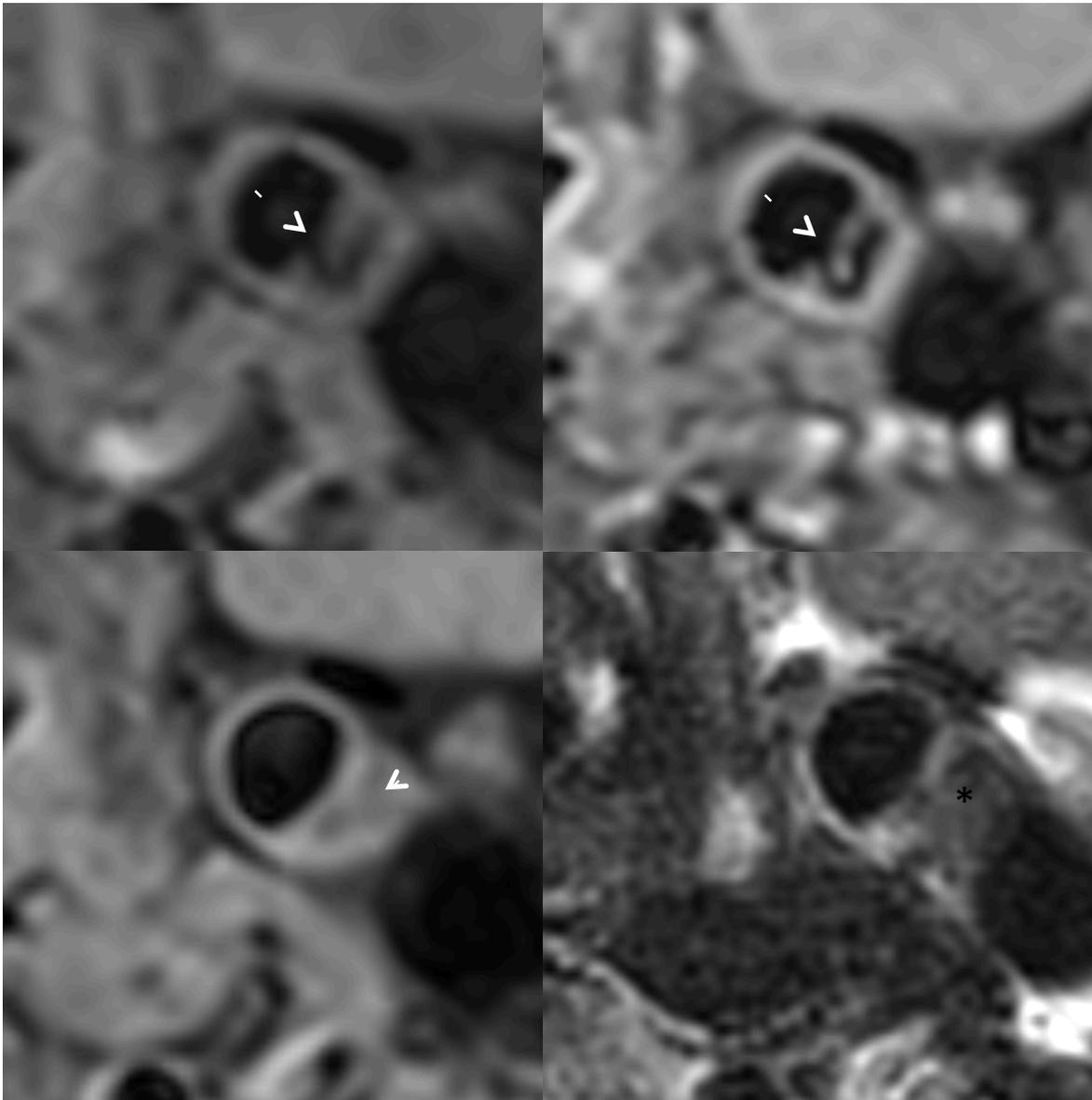


Figura 9. Cortes axiales de RM Carotídea a nivel de la ACI en relación a tipo VI de la clasificación de la AHA en un paciente que presentó datos clínicos de EVC de tipo isquémico. Imágenes superiores (T1 y T1+Gd) se hace evidente el defecto e irregularidad en la superficie de la placa que está en contacto con la luz vascular. Inferior izquierda (Imagen en DP) que evidencia el centro necrótico lipídico de la placa (cabeza de flecha). Inferior derecha (Imagen T2) que deja ver la irregularidad al interior de la placa alternando zonas hipo e hiperintensas, que sugieren la presencia de trombo intraplaca.

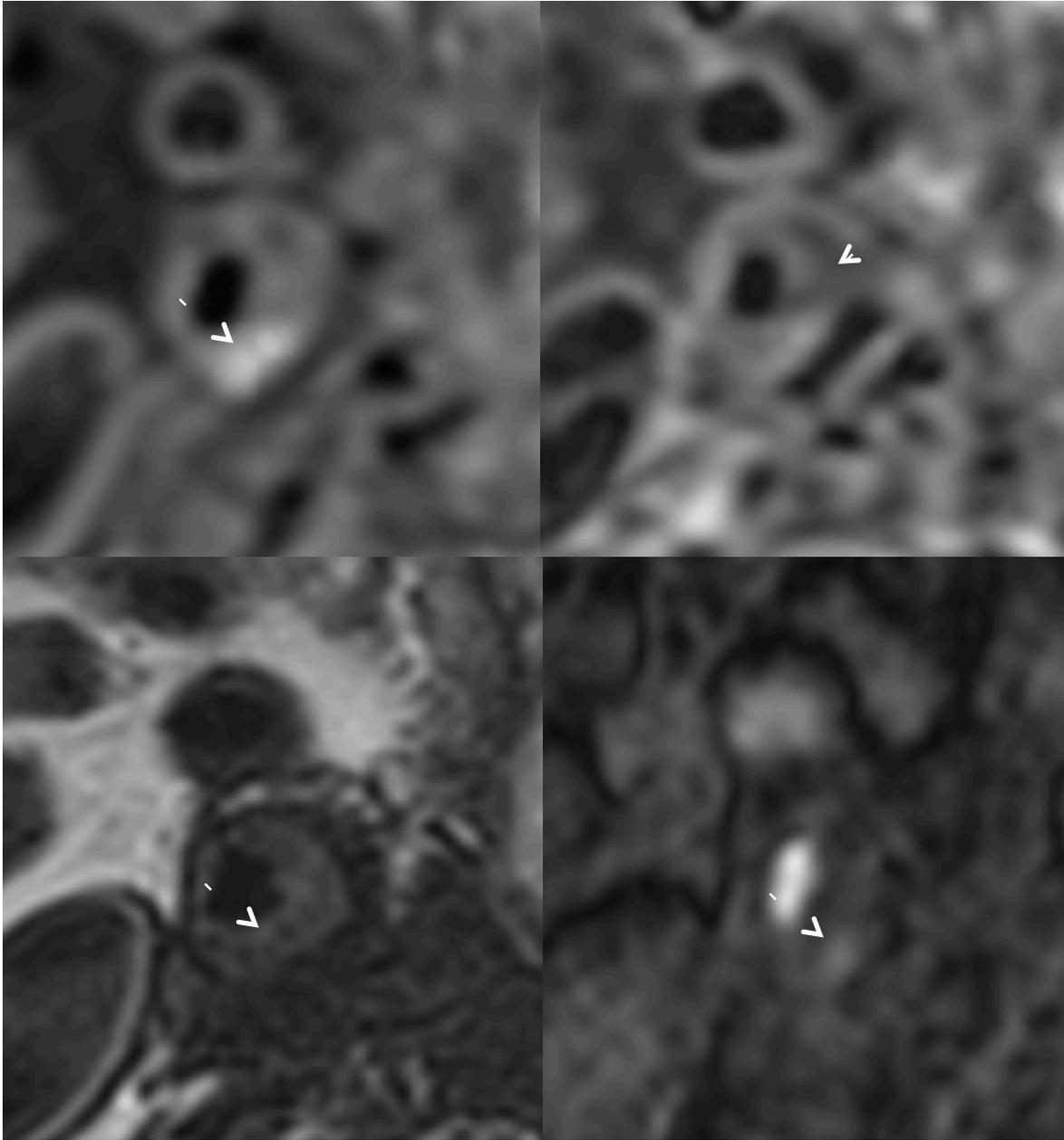
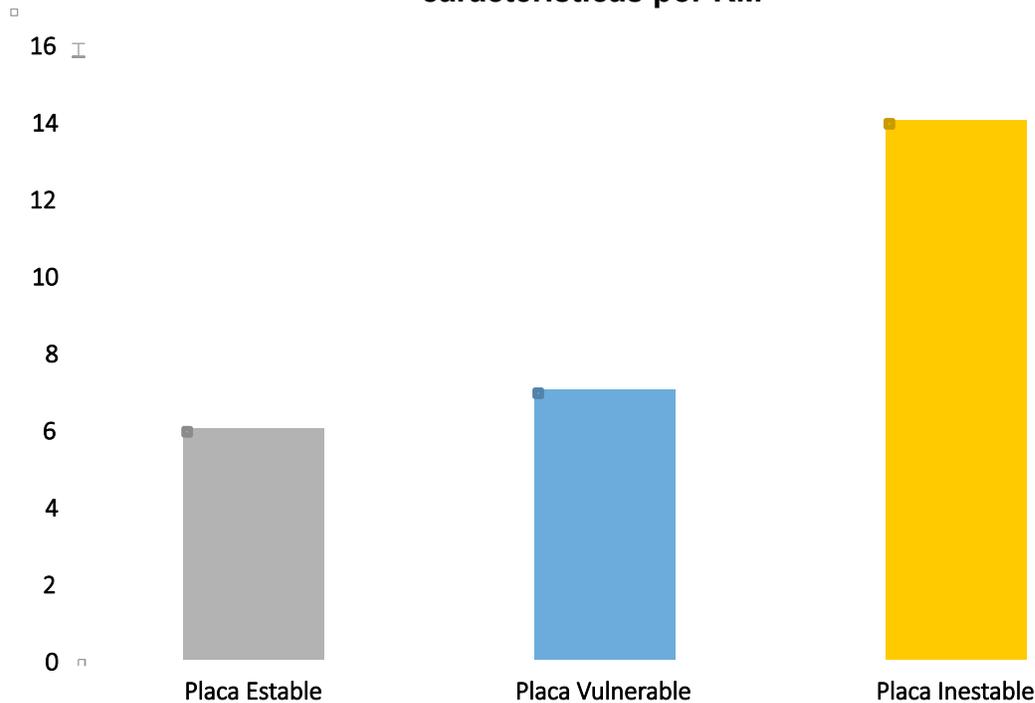


Figura 10. Cortes axiales de RM Carotidea a nivel de la ACI en relación a tipo VI de la clasificación de la AHA en un paciente que presenta datos clínicos de EVC de tipo isquémico. Flecha recta, deja ver la presencia de hiperintensidad en las secuencias T1 y 3D TOF al interior de la placa y que en secuencia T2 se comporta discretamente esta misma zona se comporta discretamente hipointensa; estos hallazgos en relación a hemorragia aguda. Además en la imagen T1 + Gd se aprecia el componente necrótico lipídico (cabeza de flecha).

Se consideraron 6 pacientes (22,2%) con placas estables, siete (25,9%) con placas vulnerables y 14 pacientes (51,9%) con placas inestables. **(Gráfico 6).**

Gráfico 6. Distribución del riesgo de las placas carotídeas en base a la características por RM



Nota: La frecuencia está en relación a 27 pacientes.

No se encontró correlación para la estabilidad o inestabilidad de la placa por RM y las características de la ecogenicidad por US (R: 0.34, P 0.8).

Al comparar el porcentaje de calcificación de la superficie de la placa por Angio Tomografía no se encontró una correlación con la inestabilidad de la placa por resonancia magnética (R: 0.097, P 0.732).

Según el grado de estenosis por US Doppler la distribución de las placas estables, vulnerables e inestables por RM no tuvo una correlación estadísticamente significativa (R:0.19). De seis placas estables el 50% tuvieron una estenosis menor al 50%. De siete placas vulnerables el 100% tuvieron una estenosis menor del 50%. De catorce placas inestables, 5 (35,7%) presentaban una estenosis menor al 50%, 4 (28,6%) presentaban una estenosis entre 50 a 69% y 5 (35,7%) presentaban una estenosis del 70 al 99%.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los factores de riesgo heredo-familiares, cardiovasculares para la vulnerabilidad/estabilidad e inestabilidad de la placa (P >0.7).

DISCUSIÓN

En las últimas dos décadas se ha considerado la medición del porcentaje de estenosis como una de las variables que predicen de manera más consistente el riesgo de un evento cardiovascular cerebral isquémico y 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 (28). Los métodos diagnósticos de imagen desempeñan un papel crítico en la predicción y prevención de futuros eventos isquémicos cuando se utilizan las modalidades apropiadas. Mientras que el US Doppler y la Angio Tomografía son útiles para determinar el grado de estenosis, la Resonancia Magnética (RM) proporciona información adicional sobre la composición y morfología de la placa.

Estudios histopatológicos han demostrado que ciertos elementos de la morfología y composición de la placa aterosclerótica carotídea son más propensos a causar síntomas, independiente del grado de estrechamiento luminal (65). El desarrollo reciente en la tecnología aplicada a la resonancia magnética (RM) ha permitido que se logren obtener imágenes de alta resolución espacial para poder así discriminar con precisión entre los subtipos histológicos específicos de la placa carotídea como se propone por la AHA (69). Resultados de estudios publicados que comparan los hallazgos por (RM) con histopatología han demostrado que protocolos multisequencia de RM pueden distinguir con precisión entre calcificación de la placa, capa fibrosa, hemorragia intraplaca (HIP) y centro necrótico lipídico (CNL) (51); permitiendo entonces el poder identificar a través de un método diagnóstico no invasivo si una placa tiene datos de estabilidad (placa calcificada o fibrosa), vulnerabilidad (anillo fibroso delgado y centro necrótico lipídico) o inestabilidad (placa compleja con posible defecto en la superficie, hemorragia o trombo), pudiendo así realizar una intervención más oportuna.

Nuestros hallazgos demuestran la asociación ya conocida entre aterosclerosis carotídea y los factores de riesgo cardiovascular (17), documentándose hipertensión arterial (HA) (n=22; 68,8%), diabetes mellitus (DM) (n=7; 21,9%), historia de tabaquismo (n=13; 40,6%), cardiopatía isquémica (n=2; 6,3%), hipercolesterolemia (n=7; 21,9%), e hipertrigliceridemia (n=6; 18,8%). Los antecedentes heredo-familiares cardiovasculares

encontrados fueron: historia familiar de EVC e historia familiar de cardiopatía isquémica en 4 (12,5%) y 2 (6,3%) pacientes respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los factores de riesgo heredo-familiares, cardiovasculares para la vulnerabilidad/estabilidad e inestabilidad de la placa ($P > 0.7$).

Respecto estimación del porcentaje de enfermedad carotídea, diferentes técnicas de imagen se han empleado (25); en nuestro estudio se evaluaron US Doppler y Angio Tomografía. Respecto al US Doppler fue realizado en 25 pacientes y los hallazgos documentados por este método de imagen fueron, siete pacientes (28%) sin estenosis, cinco (20%) con estenosis menor al 50%, cinco (20%) con estenosis del 50 al 69%, siete (28%) con estenosis del 70 al 99% y oclusión en un solo caso (4%). En este punto es importante mencionar que tomando en cuenta los datos descritos previamente 68% de las estenosis fueron clasificadas como no significativas, pero por IRM se apreciaron características de vulnerabilidad e inestabilidad, las cuales son un factor de riesgo importante para EVC de tipo isquémico y AIT; en base a esto se hace evidente la superioridad de IRM Carotídea y la necesidad que se tiene de aplicarla de forma rutinaria en la práctica clínica diaria.

En cuanto a las características específicas de las placas fueron determinadas en 18 casos, excluyendo 7 casos reportados sin estenosis; la ecogenicidad reportada de las placas fue la siguiente: Hipoecogénica en 5 (27,7%), hiperecogénica en 2 (11,1%), isoecogénica en 1 (5,5%) y mixta en 10 (55,5%) (Tabla 7) (Figura 3). Con base en esto se reportó placa estable en 16 pacientes (88,8%) e inestable en 2 pacientes (11,1%). No se encontró correlación para la estabilidad o inestabilidad de la placa por RM y las características de la ecogenicidad por US ($R: 0.34$, $P 0.8$).

No podemos dejar de lado que el ultrasonido Doppler tiene más baja precisión diagnóstica, siendo completamente dependiente del operador, con una sensibilidad por encima del 95% pero especificidades entre 80 y 85% (36)

En lo referente a Angio Tomografía se conoce ya la precisión diagnóstica alta que ofrece, la cual ronda 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 (descrito previamente). En nuestro estudio este método diagnóstico estuvo disponible en 18 pacientes. El grado de estenosis reportado fue: sin estenosis (n=1; 5,6%), estenosis menor al 50% (n=10; 55,6%), dos (11,1%) con estenosis del 50 al 69%, cinco (27,8%) con estenosis del 70 al 99% y no se observó ningún caso de oclusión. Se realizó además evaluación con el sistema PLAC-Scale en 17 pacientes (Ver Tabla 9) y al comparar el porcentaje de calcificación de la superficie de la placa por Angio Tomografía no se encontró una correlación con la inestabilidad de la placa por resonancia magnética (R: 0.097, P 0.732).

En cuanto a la imagen por resonancia magnética (IRM), que actualmente es la modalidad de imagen mejor establecida para la caracterización de la placa carotídea. En nuestro caso fue necesario crear un protocolo de imagen para el resonador 3T SIEMENS Skyra con antena de 64 canales que son con los que se cuenta en nuestro instituto tomando en cuenta parámetros referidos en las diferentes publicaciones consultadas para poder así obtener imágenes de alta resolución espacial, además de que protocolos multiseuencia son esenciales para realizar una evaluación completa sobre los componentes de la placa. 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).

Los hallazgos de la placa carotídea reportados en este estudio fueron en base a la clasificación de la AHA modificada para IRM, obteniendo los siguientes datos: dos pacientes (7,4%) Tipo I y II, nueve pacientes (33,3%) Tipo III, tres pacientes (11,1%) Tipo IV y V, doce pacientes (44,4%) Tipo VI, un paciente (3,7%) Tipo VIII. Observamos que grueso de pacientes se encuentran entre los Tipo III, Tipo IV-V y Tipo VI; lo cual va en relación al grupo evaluado, pues los pacientes incluidos en este estudio son sintomáticos.

Nuestros hallazgos en cuando a la banda fibrosa fueron: intacto y grueso en 6 (22,2%), intacto y delgado en 7 (25,9%) y roto en 14 (51,9%). Demostrando también que esta es

una característica crítica de las lesiones de la arteria carótida de alto riesgo. Además, nuestros hallazgos están de acuerdo con los de Yuan et al (70), que demostraron que existe una correlación significativa entre el estado fibroso de la cápsula y la sintomatología que el paciente presenta.

Se encontró un centro necrótico rico en lípidos en 11 (40,7%). Hubo hemorragia intraplaca en 12 pacientes (44,4%), siendo reciente en 9 (33,2%), subaguda en 3 (11,1%). En base a estos hallazgos se consideraron 6 pacientes (22,2%) con placas estables, siete (25,9%) con placas vulnerables y 14 pacientes (51,9%) con placas inestables.

La asociación de hemorragia y síntomas sigue siendo un tema controvertido (71)(72). Lusby et al (73) sugirieron que la hemorragia intraplaca y la trombosis superficial eran características cardinales de las placas sintomáticas. Sitzer et al (74) demostraron que la ulceración y la trombosis luminal eran las principales fuentes de microembolia cerebral en pacientes con estenosis de alto grado de la arteria carótida interna. Kolodgie et al (75) encontraron evidencia de que una hemorragia podría representar un potente estímulo aterogénico.

Hay varias limitaciones de este estudio que deben ser mencionadas entre ellas están la pérdida de estudios de MR pues la calidad de la imagen para que pudiera ser incluida y valorada, provocó que un 16% del total de pacientes se excluyeran; otra limitación importante a tomar en cuenta son los tiempos prolongados del estudio y la susceptibilidad al movimiento en comparación con los otros métodos de imagen evaluados en este estudio.

El estudio de la imagen carotídea y la caracterización de la placa de una forma no invasiva está avanzando rápidamente a medida que un número creciente de instituciones comienzan estudios experimentales y desarrollan protocolos de imágenes. Esperamos que este creciente interés produzca los recursos y el tamaño de las muestras de los pacientes necesarios para darse cuenta del potencial del IRM para convertirse en un medio de identificación prospectiva de la placa vulnerable.

CONCLUSIONES

En conclusión nuestros hallazgos demuestran que la IRM Carotidea es una herramienta diagnóstica que nos permite identificar las características que sugieren estabilidad, vulnerabilidad o inestabilidad de la placa aterosclerótica, esto en comparación con los métodos de imagen habitual (US Doppler Carotideo y Angiotomografía). Recordando pues que las placas ateroscleróticas vulnerables e inestables son un factor de riesgo importante para EVC de tipo isquémico y AIT.

Las características clave para una identificar una placa aterosclerótica vulnerable fueron, la presencia de centro necrótico lipídico, anillo fibroso delgado, ruptura del anillo fibroso y la presencia de hemorragia intraplaca. Demostrando además que hallazgos sugerentes de vulnerabilidad e inestabilidad de la placa se encuentran en estenosis menores del 70%.

Las secuencias útiles para poder identificar los componentes de la placa aterosclerótica fueron: T1 Axial, T1 + Gadolinio Axial, estos dos con Black Blood Flow; Densidad de Protones Axial, T2 Axial y 3D TOF. Es imprescindible la utilización de secuencias con supresión grasa para poder definir mejor estos hallazgos. En nuestro caso además el realizar el protocolo en un resonador 3T nos permitió obtener imágenes de alta resolución espacial y con mejor relación señal-ruido. Cabe señalar que estos protocolos multisequencia de IRM pueden ser fácilmente transferidos y adecuados, y con cambios mínimos, aplicables en las diferentes instituciones de salud que cuenten con un resonador.

La IRM puede entonces desempeñar un papel crítico en la predicción y la prevención de futuros eventos isquémicos cuando se utilizan las modalidades apropiadas. 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.

Se necesita trabajo futuro para determinar como se puede incorporar la IRM Carotidea en la practica clínica rutinaria del estudio de la aterosclerosis carotidea.

ANEXOS

Tabla I. Protocolo de RM Carotidea

Tabla I. Protocolo de Resonancia Magnética Carotidea								
Secuencia	Tiempo de Adquisición	FOV	Bloques	Cortes por Bloque	TR	TE	Grosor de Corte	Separación de Corte
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

Duración total del protocolo: 37,2 minutos.

Tabla II. Cuadro Operacional de Variables

TABLA II. 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	Guias ALAD
Tabaquismo	Antecedente de Tabaquismo	Cualitativa	si /no	Interrogatorio
Obesidad	Antecedente de Obesidad	Cualitativa	si /no	IMC>29.9
Dislipidemia	Antecedente de Dislipidemia	Cualitativa	si /no	Guias AHA
Enfermedad Arterial Oclusiva Crónica (EAOC)	Antecedente de EAOC	Cualitativa	si /no	Guias ACC
Enfermedad Coronaria	Antecedente de Enfermedad Coronaria	Cualitativa	si /no	Guias 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, esterios 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
<p>HSA: Hipertensión arterial sistémica, DM: Diabetes Mellitus, IMC: Índice de masa corporal, ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes, AHA: American Heart Association, EAOC: Enfermedad Arterial Oclusiva Crónica, ACC: American College of Cardiology, TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.</p>				

Tabla 1. Datos sociodemográficos en pacientes con EVC de origen aterosclerótico

Variable Sociodemográfica		
Sexo Femenino	16 (n)	50,0%
Edad en Años	64,5 (media)	12.6 (DS)

Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 32 pacientes.

Tabla 2. Tipo del Evento Debut

Evento Debut	Frecuencia	Porcentaje
Evento Vascular Cerebral (EVC)	27	84,4
Ataque Isquémico Transitorio (AIT)	5	15,6

Tabla 3. Manifestaciones clínicas al inicio de los síntomas

Manifestación Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Hemiparesia predominio braquial	22	68,8
Compromiso campimétrico	2	6,3
Afasia – Disfasia motora	2	6,3
Hemiparesia densa y desviación forzada de la mirada (Hemisférico)	1	3,1
Hemiparesia densa (subcortical)	1	3,1

Tabla 4. Antecedentes heredofamiliares cardiovasculares

Manifestación Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Historia familiar de EVC	4	12,5
Historia familiar de cardiopatía isquémica	2	6,3

Tabla 5. Antecedentes de riesgo cardiovascular

Manifestación Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión Arterial (HA)	22	68,8
Diabetes Mellitus (DM)	7	21,9
Historia de tabaquismo	13	40,6
Cardiopatía isquémica	2	6,3
Hipercolesterolemia	7	21,9
Hipertrigliceridemia	6	18,8

Nota: Cada frecuencia y porcentaje representados está en relación a los 32 pacientes.

Tabla 6. Grado de estenosis reportada por US Doppler

Manifestación Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Sin estenosis	7	28
Estenosis < 50%	5	20
Estenosis 50 – 69%	5	20
Estenosis 70 – 99%	7	28
Oclusión	1	4

Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 25 pacientes en los que se tuvo acceso al estudio.

Gráfico 1. Manejo médico recibido por los pacientes

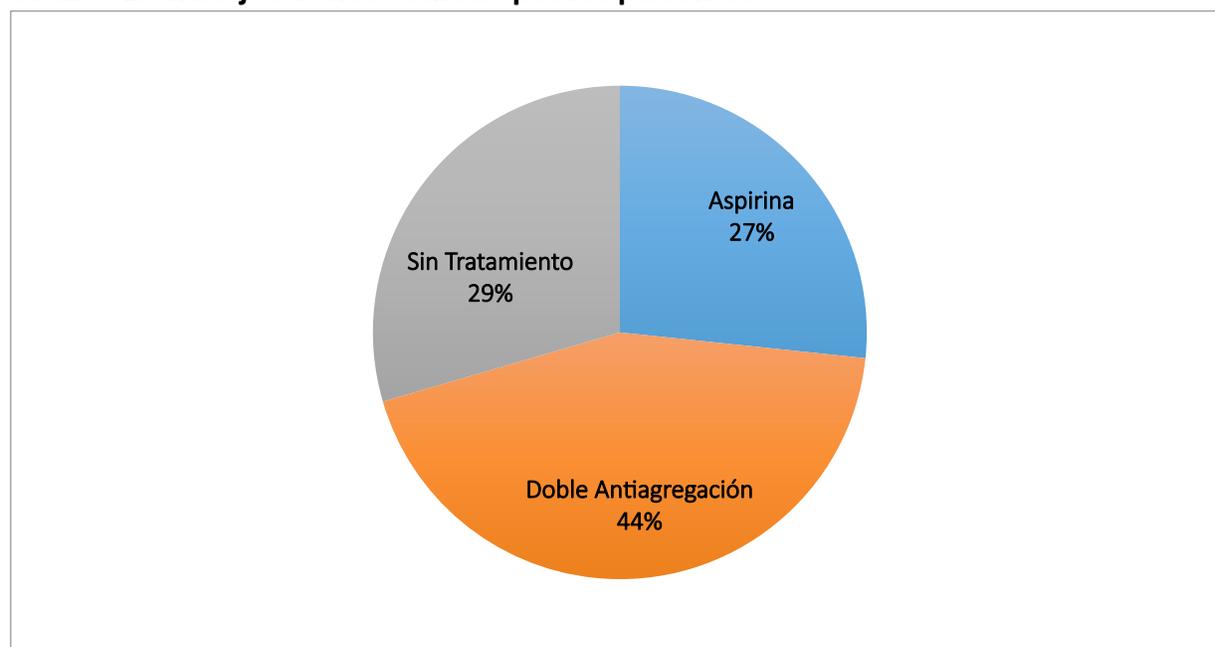


Gráfico 2. Intervención realizada

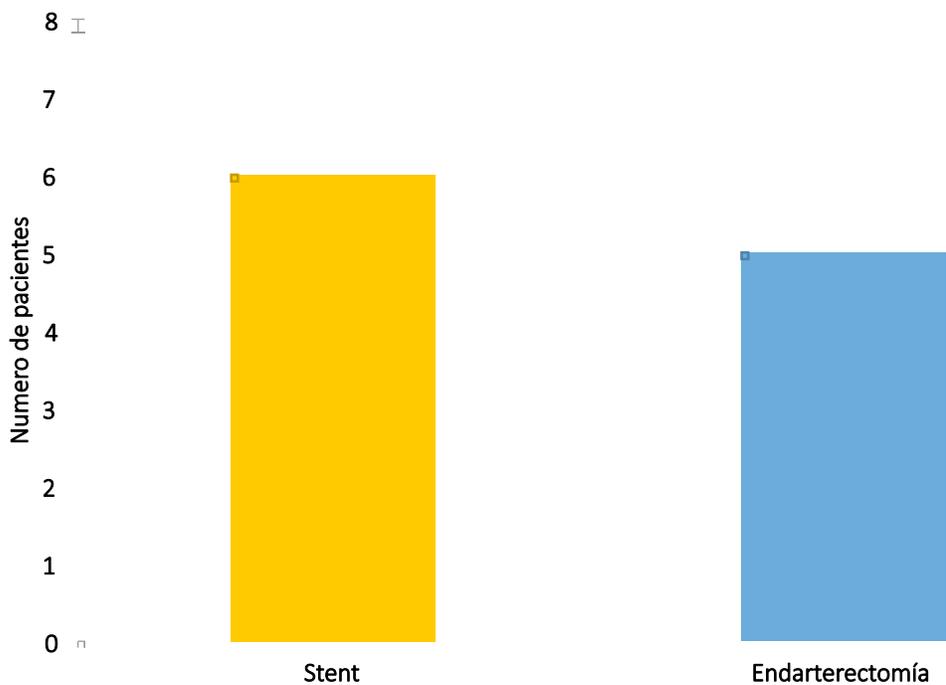
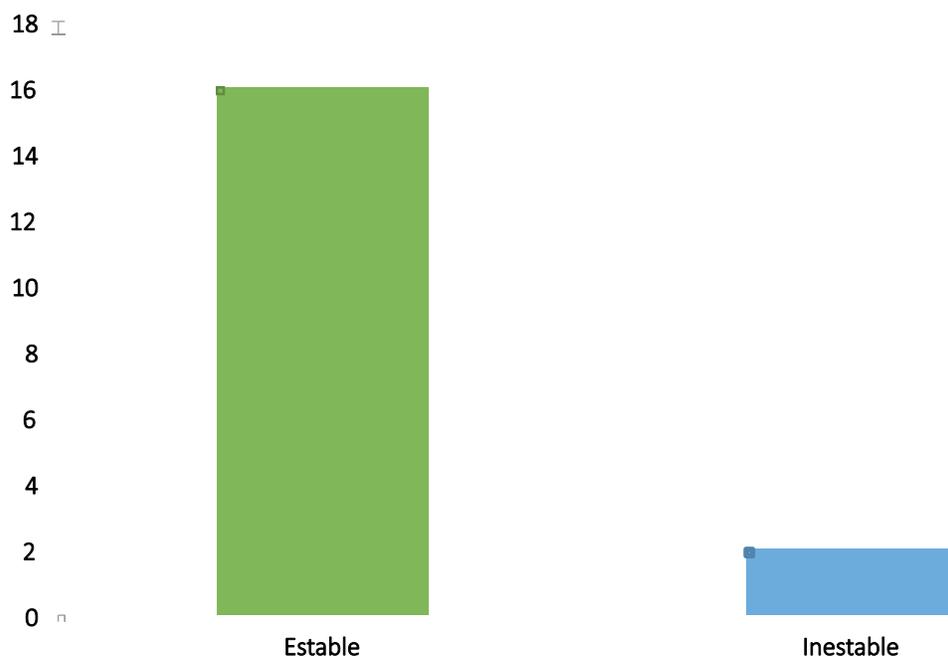


Tabla 7. Ecogenicidad de la placa carotidea

Manifestación Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Hipoecogénica	5	27,7
Hiperecogénica	2	11,1
Isoecogénica	1	5,5
Mixta	10	55,5

Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 18 pacientes que fue en los que se documentó la presencia de placa aterosclerótica. Mixta: hace referencia a la alternancia de zonas hipo, iso e hiperecogénicas.

Gráfico 3. Caracterización de estabilidad de placa por US Doppler



Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 18 pacientes que fue en los que se documento la presencia de placa aterosclerótica.

Tabla 8. Grado de estenosis reportada por Angio Tomografía

Manifestación Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Sin estenosis	1	5,6
Estenosis < 50%	10	55,6
Estenosis 50 – 69%	2	11,1
Estenosis 70 – 99%	5	27,8
Oclusión	0	0

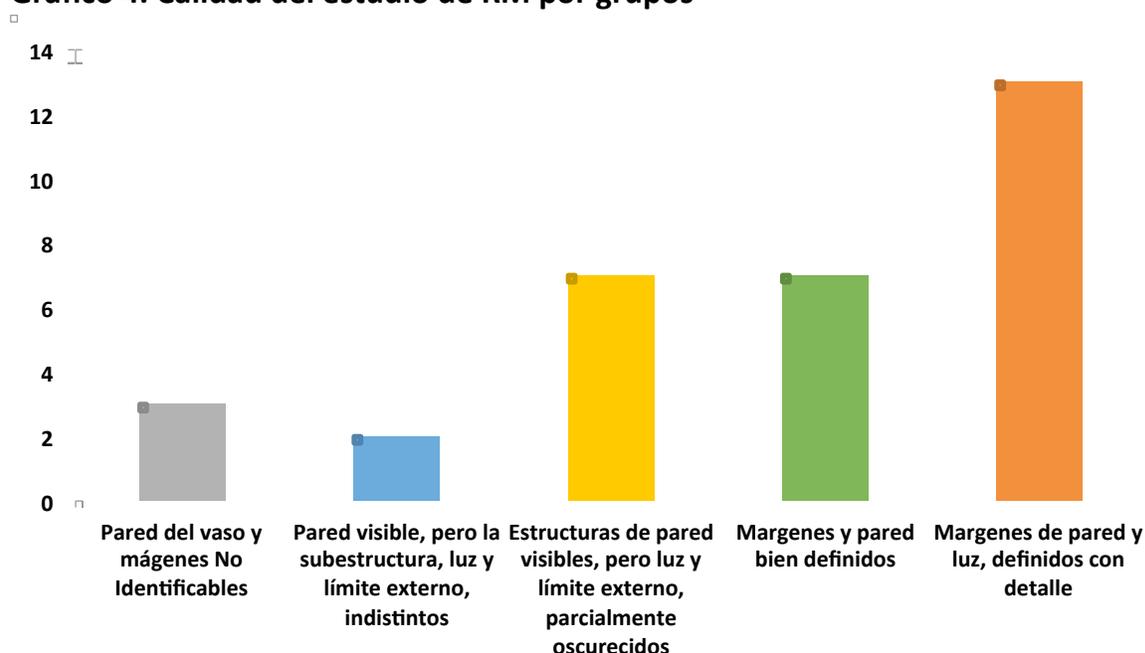
Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 18 pacientes en los que se tuvo acceso a las imágenes. El calculo del porcentaje de estenosis fue realizado usando el método de NASCET.

Tabla 9. Clasificación PLAC-Scale

Tejido Blando	0 (0%)	1 (0-25%)	2 (25-50%)	3 (50-75%)	4 (75-100%)
Presente (A)	1	3	3	2	2
Ausente (B)	2	0	0	1	0
No Aplica	3	0	0	0	0

Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 17 pacientes en los que se tuvo acceso a las imágenes.

Gráfico 4. Calidad del estudio de RM por grupos



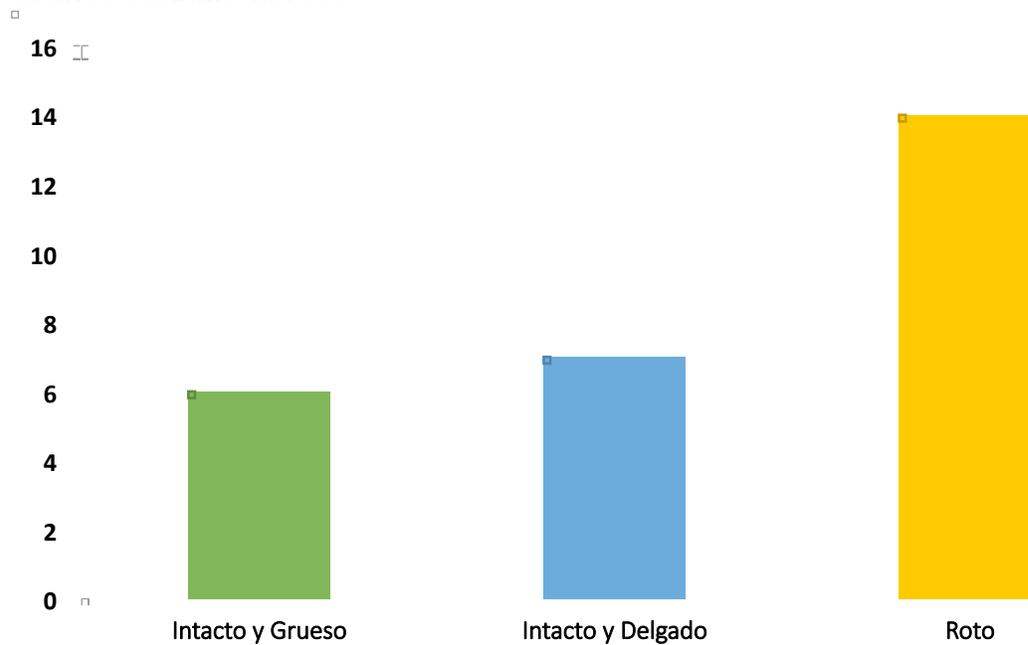
Nota: Se tomaron con estudios valorables los tipo 3, 4 y 5 de esta clasificación.

Tabla 10. Distribución de lesiones acorde a la Clasificación AHA para RM

Lesión AHA	Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Tipo I-II	Espesor de pared casi normal	2	7,4
Tipo III	Engrosamiento difuso de la íntima o placa pequeña excéntrica	9	33,3
Tipo IV-V	Placa con centro necrótico lipídico rodeada por tejido fibroso, posibles calcificaciones	3	11,1
Tipo VI	Placa compleja con posible defecto en la superficie, hemorragia o trombo	12	44,4
Tipo VII	Placa calcificada	0	0
Tipo VIII	Placa fibrosa, calcificaciones pequeñas	1	3,7

Nota: La frecuencia y porcentaje está en relación a 27 pacientes en los que se tuvo acceso a las imágenes de RM.

Gráfico 5. Anillo fibroso



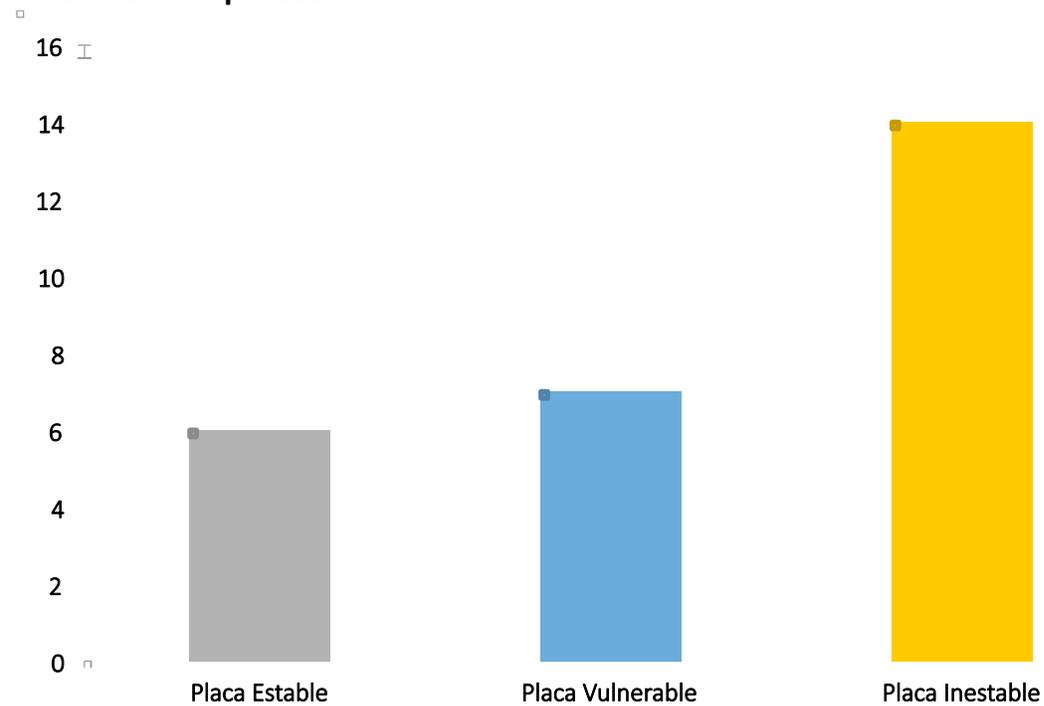
Nota: La frecuencia está en relación a 27 pacientes.

Tabla 11. Hemorragia Intraplaca reportada

Hallazgo	Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia Intraplaca	12	44,4
Reciente	9	33,2
Subaguda	3	11,1

Nota: La frecuencia está en relación a 12 pacientes, que representan el 44,4% de los 27 pacientes con los que se contó con RM.

Gráfico 6. Distribución del riesgo de las placas carotideas en base a la características por RM



Nota: La frecuencia está en relación a 27 pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuentes B, Díez-Tejedor E. Stroke units: Many questions, some answers. Vol. 4, *International Journal of Stroke*. 2009. p. 28–37.
2. Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;9:CD000197. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24026639>
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* [Internet]. 2008;9(3):293–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18196477>
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* [Internet]. 2011;42(9):2651–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868727>
5. Chiquete E, Murillo B, et al. RJ. Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México, 2000-2008: Una exhortación a la acción. *Rev Mex Neurocienc*. 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* [Internet]. 1997;314(7088):1151–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146387>
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. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2014;383(9913):245–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24449944> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4181600>
8. Díez-Tejedor E, Del Brutto O, Álvarez-Sabín J, Muñoz M, Abiusi G. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. *Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. Rev Neurol*. 2001;33(5):455–64.
9. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(4):300–6.
10. Lavados PM, Hennis AJM, 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 Neurol* [Internet]. 2007;6(4):362–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362840>
11. Adams HP, 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. *Postgrad Med* [Internet].

- 2014;126(1):55–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24393752>
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*. 2003;34(3):653–8.
 14. Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: Risk factors, diagnosis, and treatment. Vol. 12, *The Lancet Neurology*. 2013. p. 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* [Internet]. 2011;9(10):1315–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/erc.11.120>
 16. Spence JD. Measurement of carotid plaque burden. *JAMA Neurol*. 2015;72(4):383–4.
 17. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007;6(2):182–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239805>
 18. Wilensky RL, Hamamdzcic D. The molecular basis of vulnerable plaque: potential therapeutic role for immunomodulation. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2007;22(6):545–51. Available from: <http://www.ovidsp.tx.ovid.com>
 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 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. *Am J Cardiol*. 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 JST. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* [Internet]. 1996;23(5):755–66. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521496702379>
 23. Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, Levy AP, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. Vol. 113, *Circulation*. 2006. p. 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-montesinos S. Manejo endovascular de la aterosclerosis carotídea Parte I. Consideraciones básicas y elementos diagnósticos. 2009;145(5):407–14.
 26. Szabo K, Kern R, Gass A, Hirsch J, Hennerici M. Acute stroke patterns in patients with internal carotid artery disease. *Stroke*. 2001;32(6):1323–9.

27. Wong A a, Read SJ, The Mendeley Support Team, Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, 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. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task F. *Eur Heart J* [Internet]. 2011;35(2):e54-130. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515473><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282504><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186516><http://doi.wiley.com/10.1002/9780470994801><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23712108><http://www.pubmedcent>
28. NASCET. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* [Internet]. 1991;325(7):445–53. Available from: <papers3://publication/uuid/399D853A-F817-4684-81C3-A069D32B2B43>
29. Young KC, Jain A, Jain M, Replogle RE, Benesch CG, Jahromi BS. Evidence-based treatment of carotid artery stenosis. *Neurosurg Focus*. 2011;30(6):E2.
30. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Bavry AA, Glud C, Cutlip DE, et al. Carotid artery stenting vs carotid endarterectomy: meta-analysis and diversity-adjusted trial sequential analysis of randomized trials. *Arch Neurol*. 2011;68(2):172–84.
31. Gahremanpour A, Perin EC, Silva G. Carotid artery stenting versus endarterectomy: a systematic review. *Tex Hear I J*. 2012;39(4):474–87.
32. Chaturvedi S, Bhattacharya P. Large artery atherosclerosis: carotid stenosis, vertebral artery disease, and intracranial atherosclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 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* [Internet]. 2015;131(25):2226–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26099955>
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. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(2):77–93.
35. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov A V., 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, Cinà 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. *J Vasc Surg Off Publ Soc Vasc Surg [and] Int Soc Cardiovasc Surgery, North Am Chapter* [Internet]. 2005;41(6):962–72. Available from: <http://ezproxy.webfeat.lib.ed.ac.uk/login?url=http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2005.02.044>
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* [Internet]. 2016;42(2):365–77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26553205>

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* [Internet]. 2012;220(1):128–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764060>
39. Johnston DC, Chapman KM, Goldstein LB. Low rate of complications of cerebral angiography in routine clinical practice. *Neurology* [Internet]. 2001;57(11):2012–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739818>
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. *Radiol Med* [Internet]. 2012;117(1):54–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21424318>
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. *J Neurosurg* [Internet]. 2015;123(4):856–61. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/2014.9.JNS14811>
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*. 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). *Magn Reson Med*. 2002;47(6):1202–10.
44. Heidemann RM, Griswold MA, Haase A, Jakob PM. VD-AUTO-SMASH imaging. *Magn Reson Med*. 2001;45(6):1066–74.
45. Cappendijk VC, Cleutjens KBJM, Heeneman S, Schurink GWH, Welten RJTJ, Kessels AGH, et al. In vivo detection of hemorrhage in human atherosclerotic plaques with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson 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. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(6):1341–6.
50. Chan JMS, Monaco C, Wylezinska-Arridge M, Tremoleda JL, Gibbs RGJ. Imaging of the vulnerable carotid plaque: biological targeting of inflammation in atherosclerosis using iron oxide particles and MRI. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.

2014;47(5):462–9.

51. Den Hartog AG, Bovens SM, Koning W, Hendrikse J, Luijten PR, Moll FL, et al. Current status of clinical magnetic resonance imaging for plaque characterisation in patients with carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 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*. 2004;35(5):1079–84.
53. Cappendijk VC, Kessels AGH, Heeneman S, Cleutjens KBJM, Schurink GWH, Welten RJTJ, et al. Comparison of lipid-rich necrotic core size in symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque: Initial results. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(6):1356–61.
54. Kerwin WS, Oikawa M, Yuan C, Jarvik GP, Hatsukami TS. MR imaging of adventitial vasa vasorum in carotid atherosclerosis. *Magn Reson Med*. 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*. 2012;43(11):3023–8.
56. Etesami M, Hoi Y, Steinman DA, Gujar SK, Nidecker AE, Astor BC, et al. Comparison of carotid plaque ulcer detection using contrast-enhanced and time-of-flight MRA techniques. *Am J Neuroradiol*. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1081–91.
58. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD. Carotid Plaque MRI and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Vasc Surg*. 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* [Internet]. 2009;252(2):502–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508983>
60. Qiao Y, Etesami M, Astor BC, Zeiler SR, Trout HH, Wasserman BA. Carotid plaque neovascularization and hemorrhage detected by MR imaging are associated with recent cerebrovascular ischemic events. *Am J Neuroradiol*. 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* [Internet]. 2013;45(6):539–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602856>
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* [Internet]. 2016;63(4):851–7, 858 e1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26610643>
63. de Cardiología SA, Argentina SN. Consenso de estenosis carotídea. *Rev Argent*

- Cardiol. 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. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(3–4):165–74.
 65. Brinjikji W, Huston 3rd J, Rabinstein AA, Kim GM, Lerman A, Lanzino G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg* [Internet]. 2016;124(1):27–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26230478>
 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. *J Am Heart Assoc*. 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. Cai J-M. Classification of Human Carotid Atherosclerotic Lesions With In Vivo Multicontrast Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* [Internet]. 2002;106(11):1368–73. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0037056102&partnerID=tZOtx3y1>
 70. Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Davis JW, et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation*. 2002;105(2):181–5.
 71. Davies MJ. Stability and Instability: Two Faces of Coronary Atherosclerosis: The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* [Internet]. 1996;94(8):2013–20. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/94/8/2013>
 72. Fryer JA, Myers PC, Appleberg M. Carotid intraplaque hemorrhage: The significance of neovascularity. *J Vasc Surg*. 1987;6(4):341–9.
 73. Lusby RJ, Ferrell LD, Ehrenfeld WK, Stoney RJ, Wylie EJ. Carotid plaque hemorrhage. Its role in production of cerebral ischemia. *Arch Surg* [Internet]. 1982;117(11):1479–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6182861>
 74. Sitzer M, Muller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer HW, Jancke L, et al. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* [Internet]. 1995;26(7):1231–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7604420
 75. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*

