



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA

**“Análisis comparativo para la detección de la
placa carotídea vulnerable entre el 18FDG-
PET/TC y la histopatología en pacientes con
estenosis de carótida”**

TESIS DOCTORAL

Autor

José Miguel Zaragoza García

Director

Doctor D. Carlos Carbonell Cantí

Co-Director

Doctor D. Eduardo Ortiz Monzón

Valencia, 2015

DEPARTAMENT DE CIRURGIA
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

PROGRAMA DE DOCTORADO: 040F CIRUGÍA Y SUS ESPECIALIDADES

TESIS DOCTORAL

**“Análisis comparativo para la detección de la
placa carotídea vulnerable entre el 18FDG-
PET/TC y la histopatología en pacientes con
estenosis de carótida”**

Presentada por:

José Miguel Zaragoza García

Licenciado en Medicina y Cirugía

Director

Doctor D. Carlos Carbonell Cantí

Co-Director

Doctor D. Eduardo Ortiz Monzón

Valencia, 2015

D. Carlos Carbonell Cantí, Doctor, Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y Jefe de Sección del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Clínico Universitario de Valencia;

D. Eduardo Ortiz Monzón, Doctor, Profesor Asociado Asistencial del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia;

Como Director y Co-Director, respectivamente, de la Tesis Doctoral titulada:

“Análisis comparativo para la detección de la placa carotídea vulnerable entre el 18FDG-PET/TC y la histopatología en pacientes con estenosis de carótida”

AUTORIZAMOS a D. José Miguel Zaragoza García, licenciado en Medicina y autor de la misma bajo nuestra dirección, para su lectura y defensa.

D. Carlos Carbonell Cantí,
Catedrático Doctor y Profesor
Titular.

D. Eduardo Ortiz Monzón, Doctor
y Profesor Asociado Asistencial.

Director

Co-Director

D. Carlos Carbonell Cantí,

Doctor, Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y Jefe de Sección del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Clínico Universitario de Valencia;

CERTIFICA QUE: el trabajo de Tesis Doctoral titulado: “Análisis comparativo para la detección de la placa carotídea vulnerable entre el 18FDG-PET/TC y la histopatología en pacientes con estenosis de carótida”, ha sido realizado íntegramente y bajo mi dirección, compartida con el Doctor D. Eduardo Ortiz Monzón y que puede ser defendida públicamente ante el Tribunal correspondiente para la obtención del Título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste a todos los efectos se firma la presente en Valencia a siete de septiembre de dos mil quince.

Firmado:

Doctor D. Carlos Carbonell Cantí

Director

D. Eduardo Ortiz Monzón,

Doctor, Profesor Asociado Asistencial del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia;

CERTIFICA QUE: el trabajo de Tesis Doctoral titulado: “Análisis comparativo para la detección de la placa carotídea vulnerable entre el 18FDG-PET/TC y la histopatología en pacientes con estenosis de carótida”, ha sido realizado íntegramente y bajo mi co-dirección, compartida con el Doctor Carlos Carbonell Cantí y que puede ser defendida públicamente ante el Tribunal correspondiente para la obtención del Título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste a todos los efectos se firma la presente en Valencia a siete de septiembre de dos mil quince.

Firmado:

Doctor D. Eduardo Ortiz Monzón

Co-Director

A mis padres y hermanos

A mis hijos Pau y Helena

A mi esposa Reme

“ Debe evitarse hablar a los jóvenes del éxito como si se tratase del principal objetivo en la vida. La razón más importante para trabajar en la escuela y en la vida es el placer de trabajar, el placer de su resultado y el conocimiento del valor del resultado para la comunidad”.

Albert Einstein (1879-1955)

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis no habría sido posible sin la ayuda de muchas personas, que de una forma u otra, participaron en su elaboración directa o indirectamente, de manera totalmente desinteresada, con actitud positiva y cooperante. Es por ello que quisiera aprovechar estas líneas para mostrar mi más sincero agradecimiento a todas ellas:

A los Doctores Carlos Carbonell Cantí y Eduardo Ortiz Monzón, directores de esta tesis, por sus consejos y por prestarme su ayuda incondicional.

A los compañeros/as del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitario Dr Peset de Valencia.

A Marien, Pilar, Carlos y Pablo, por ser parte fundamental de este trabajo. Sin vosotros esta Tesis no hubiera sido posible. Muchísimas gracias por todo.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS.....	25
LISTA DE TABLAS.....	27
LISTA DE FIGURAS.....	33
INTRODUCCIÓN.....	53
1. Diagnóstico y tratamiento de la estenosis carotídea	
1.1 Diagnóstico de la estenosis carotídea.....	53
1.1.1 <i>Métodos para medir la estenosis de la arteria carótida interna.....</i>	<i>54</i>
1.1.2 <i>Clasificación hemodinámica de la estenosis.....</i>	<i>57</i>
1.1.3 <i>Descripción de la morfología de la placa.....</i>	<i>63</i>
1.1.4 <i>Exploraciones diagnósticas complementarias al eco-döppler.....</i>	<i>65</i>
1.1.5 <i>Recomendaciones clínicas.....</i>	<i>71</i>
1.2 Tratamiento de la estenosis carotídea. Estado del arte.....	73
2. La placa carotídea vulnerable: definición, patogenia y diagnóstico	
2.1 Criterios para definir la placa vulnerable.....	86
2.2 ¿Cómo llegamos a la formación de una placa vulnerable?.....	89
2.2.1 <i>Descripción y estadificación de las lesiones ateroscleróticas</i>	
2.2.1.1 <i>Clasificación.....</i>	<i>89</i>
2.2.1.2 <i>Estadificación.....</i>	<i>91</i>
2.2.2 <i>Elementos celulares implicados en la placa vulnerable.....</i>	<i>95</i>

2.3 Técnicas diagnósticas para la detección de la placa vulnerable.....	106
2.3.1 Técnicas de imagen molecular.....	108
2.3.2 La prueba de imagen ideal (perfecta).....	109
3. Conceptos básicos del ¹⁸F-DG-PET-TC.....	113
3.1 Mecanismo de acción y metabolismo de la fluorodesoxiglucosa.....	114
3.2 Física de la detección del PET.....	117
3.3 Imágenes multimodales (fusión PET-CT).....	119
3.4 Protocolo de estudio PET-CT.....	125
3.4.1 Disponibilidad de los radiofármacos.....	125
3.4.2 Preparación del paciente.....	125
3.4.3 Interpretación de los resultados.....	126
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	129
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	131
METODOLOGÍA	
1. Descripción, ámbito y duración del estudio.....	135
2. Período de reclutamiento de pacientes y criterios de inclusión.....	135
3. Variables analizadas en el estudio en relación con la muestra.....	139
4. Datos recogidos en el PET-TC carotídeo.....	140
5. Descripción de la técnica quirúrgica	
5.1 Endarterectomía carotídea.....	146
5.2 Consideraciones técnicas.....	154
5.3 Técnica por eversión	155

6. Estudio anatomopatológico de la placa carotídea.....	157
7. Aspectos éticos.....	161
8. Análisis estadístico.....	162

RESULTADOS

1. Descripción de la muestra.....	169
2. Análisis descriptivo de las variables	
2.1 Variables demográficas de los pacientes.....	171
2.2 Variables operatorias de las carótidas intervenidas.....	173
2.3 Variables recogidas en el PET-TC carotídeo.....	179
2.4 Variables resultantes del estudio AP de la placa carotídea.....	184
2.5 Iconografía del estudio anatomopatológico de las placas carotídeas...	197
2.5.1 <i>Placas fibrosas y/o calcificadas (inactivas)</i>	200
2.5.2 <i>Macrófagos (CD68)</i>	209
2.5.3 <i>Linfocitos CD4</i>	211
2.5.4 <i>Placa fisurada</i>	215
2.5.5 <i>Cubierta fibrosa fina</i>	216
2.5.6 <i>Neoangiogénesis</i>	217
2.5.7 <i>Centro necrótico</i>	225
3. Análisis de la variabilidad intra e interobservador en las mediciones obtenidas del PET-TC carotídeo	
3.1 Variabilidad intraobservador.....	227
3.2 Variabilidad interobservador.....	232
4. Análisis de la variable TBR en las carótidas intervenidas	
4.1 Comparación con las variables demográficas de los pacientes.....	233

4.2 Comparación con las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea.....	247
5. Análisis estadístico de la variable TBR para la creación de la variable “PET-TC carotídeo positivo”	
5.1 Análisis comparativo de la variable TBR con la variable placa positiva para inflamación.....	263
5.2 Creación de la curva ROC para la variable TBR.....	264
5.3 Determinación del valor TBR a partir del cual considerar el PET-TC carotídeo positivo.....	266
6. Análisis comparativo de la variable “PET-TC carotídeo positivo” con las variables resultantes del estudio anatomopatológico de la placa carotídea	
6.1 Test de chi cuadrado.....	272
6.2 Análisis de regresión lineal.....	287
7. Análisis estadístico de subgrupos	
7.1 Análisis de los resultados en función de la variable "clínica".....	290
7.2 Análisis de los resultados en función de la variable "estatinas".....	317
8. Estudio de correlación con la variable TBR	
8.1 Análisis de correlación entre la variable TBR y la variable PCR.....	345
8.2 Análisis de correlación entre la variable TBR y la variable número de linfocitos por milímetro cuadrado.....	347
9. Análisis del Grupo Control	
9.1 Análisis descriptivo del Grupo Control.....	349
9.2 Seguimiento clínico del Grupo Control.....	353

9.2.1	Análisis de las carótidas del Grupo Control con est. 50-70%.....	353
9.2.2	Análisis de las carótidas del Grupo Control con resultado del PET-TC carotídeo positivo.....	356
DISCUSIÓN.....		361
1.	Características propias de la muestra.....	365
2.	Análisis de la variabilidad intra e interobservador en las mediciones obtenidas en el PET-TC carotídeo.....	370
3.	Análisis del TBR.....	372
4.	Análisis de la variable “PET-TC carotídeo positivo”.....	373
5.	Correlación entre la captación metabólica del PET-TC y la PCR.....	376
6.	Correlación entre la captación metabólica del PET-TC y la densidad celular linfocitaria.....	377
7.	Relación entre el PET-TC y la neovascularización en la placa.....	379
8.	Radiofármacos utilizados para el PET-TC.....	380
9.	Análisis del Grupo Control.....	382
10.	Consideraciones metodológicas.....	384
11.	Tabla resumen de los principales artículos publicados en relación al ¹⁸FDG-PET-TC.....	385
CONCLUSIONES.....		391
BIBLIOGRAFÍA.....		395
ANEXO (Iconografía del ¹⁸FDG-PET-TC carotídeo).....		441

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

TSA	Troncos supraaórticos
EAC	Endarterectomía carotídea
TC	Tomografía Computarizada
RNM	Resonancia Nuclear Magnética
PET	Tomografía de emisión de positrones
FDG	Fluorodesoxiglucosa
TBR	<i>Target Background ratio</i>
SUV	<i>Standard Uptake Value</i>
HTA	Hipertensión arterial
DM	Diabetes Mellitus
PCR	Proteína C Reactiva

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 <i>Criterios diagnósticos de estenosis carotídea mediante Eco-Döppler según la Universidad de Washington</i>	58
Tabla 2 <i>Criterios diagnósticos de estenosis carotídea mediante Eco-Döppler (criterios de Stradness)</i>	60
Tabla 3 <i>Criterios diagnósticos de estenosis carotídea mediante Eco-Döppler (criterios de de Zwiebel)</i>	61
Tabla 4 <i>Criterios diagnósticos para estenosis carotídea severa con Eco-Döppler</i>	62
Tabla 5 <i>Principales guías internacionales e indicación para el tratamiento de estenosis carotídea en pacientes asintomáticos</i>	76
Tabla 6 <i>Estimación del número de ictus prevenidos a los 5 años por cada 100 pacientes tratados en función de los valores de morbimortalidad y número de pacientes necesarios a tratar de los principales estudios epidemiológicos</i> ...77	
Tabla 7a <i>Criterios para definir la placa vulnerable</i>	88

Tabla 7b <i>Técnicas de imagen disponibles para la detección de las placas vulnerables.....</i>	<i>112</i>
Tabla 8 <i>Marcadores inmunohistoquímicos empleados para el análisis de la placa carotídea.....</i>	<i>158</i>
Tabla 9 <i>Datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio.....</i>	<i>172</i>
Tabla 10 <i>Variables operatorias de las carótidas intervenidas.....</i>	<i>174</i>
Tabla 11 <i>Resultados de las variables analizadas en el PET-TC carotídeo en el grupo de las carótidas intervenidas.....</i>	<i>181</i>
Tabla 12 <i>Análisis descriptivo de las variables cualitativas resultantes del estudio histológico e inmunohistoquímico de la placa carotídea.....</i>	<i>186</i>
Tabla 13 <i>Análisis descriptivo de las variables cuantitativas resultantes del estudio histológico e inmunohistoquímico de la placa carotídea.....</i>	<i>194</i>
Tabla 14 <i>Análisis de la variable TBR en las carótidas intervenidas. Comparación con las variables demográficas de los pacientes.....</i>	<i>234</i>

Tabla 15 <i>Análisis de la variable TBR en las carótidas intervenidas. Comparación con las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea.....</i>	248
Tabla 16 <i>Resultados de las variables PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO según el valor de TBR, en las carótidas intervenidas.....</i>	268
Tabla 17 <i>Análisis comparativo entre la variable PET-TC carotídeo + y las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea...274</i>	274
Tabla 18 <i>Resultados estadísticos al comparar los subgrupos de la variable clínica en función de las variables demográficas de los pacientes.....</i>	290
Tabla 19 <i>Resultados estadísticos al comparar los subgrupos de la variable clínica en función de la variable PET-TC carotídeo positivo y de las variables resultantes del estudio anatomopatológico de la placa carotídea.....</i>	300
Tabla 20 <i>Análisis comparativo entre la variable PET-TC carotídeo positivo y las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea en el subgrupo de carótidas con estenosis asintomáticas.....</i>	315

Tabla 21 <i>Análisis comparativo entre la variable PET-TC carotídeo positivo y las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea en el subgrupo de carótidas con estenosis sintomáticas.....</i>	<i>316</i>
Tabla 22 <i>Resultados estadísticos al comparar los subgrupos de la variable “tratamiento con estatinas” en función de las variables demográficas de los pacientes.....</i>	<i>317</i>
Tabla 23 <i>Resultados estadísticos al comparar los subgrupos de la variable “tratamiento con estatinas” en función de las variables clínica, PET-TC carotídeo positivo y de las resultantes del estudio anatomopatológico de la placa carotídea.....</i>	<i>327</i>
Tabla 24 <i>Análisis comparativo entre la variable PET-TC carotídeo positivo y las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea en el subgrupo de carótidas cuyos pacientes habían recibido tratamiento previo con estatinas.....</i>	<i>343</i>
Tabla 25 <i>Análisis comparativo entre la variable PET-TC carotídeo positivo y las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea en el subgrupo de carótidas cuyos pacientes NO habían recibido tratamiento previo con estatinas.....</i>	<i>344</i>

Tabla 26 <i>Valores de TBR y de la variable “PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO” en las carótidas incluidas en el Grupo Control.....</i>	<i>350</i>
Tabla 27 <i>Seguimiento clínico de las carótidas del GRUPO CONTROL con estenosis del 50-70%</i>	<i>355</i>
Tabla 28 <i>Seguimiento clínico de las carótidas del GRUPO CONTROL con PET-TC carotídeo POSITIVO.....</i>	<i>357</i>
Tabla 29 <i>Principales estudios publicados hasta la fecha en relación al 18F-FDG-PET/TC y la arteriosclerosis.....</i>	<i>386</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 <i>Grado de estenosis de la arteria carótida medido en los ensayos NASCET y ECST.....</i>	<i>55</i>
Figura 2 <i>Arteriografía de troncos supraaórticos.....</i>	<i>56</i>
Figura 3 <i>Estudio Eco-Dópler de troncos supraaórticos.....</i>	<i>59</i>
Figura 4 <i>Imagen ecográfica de la placa de ateroma carotídea.....</i>	<i>64</i>
Figura 5 <i>Angio-TC de troncos supraaórticos.....</i>	<i>67</i>
Figura 6 <i>Angioresonancia de troncos supraaórticos.....</i>	<i>70</i>
Figura 7 <i>Diseción quirúrgica de la bifurcación carotídea.....</i>	<i>74</i>
Figura 8 <i>Dibujos de cortes transversales de arterias coronarias que muestran la forma de las lesiones desde el engrosamiento adaptativo normal (en las localizaciones que tienden a presentar lesiones) a las lesiones ateroscleróticas del tipo VI.....</i>	<i>94</i>

Figura 9 <i>Metabolismo de la fluorodesoxiglucosa</i>	116
Figura 10 <i>Representación esquemática del proceso PET-CT</i>	118
Figura 11 <i>Imágenes que muestran la captación normal de ¹⁸F-FDG</i>	123
Figura 12 <i>Diseño del estudio</i>	138
Figura 13 <i>Imagen del PET-TC Discovery LS, GE Healthcare</i>	140
Figura 14 <i>Corte axial en la region carotídea, con selección de la región de interés (ROI) para el cálculo de los parámetros semicuantitativos mediante la fusión PET-TC</i>	142
Figura 15 <i>Imagen del Software que muestra la obtención de las mediciones semicuantitativas en el PET-TC</i>	144
Figura 16 <i>Imagen intraoperatoria. Identificación y control de la vena facial</i>	147
Figura 17 <i>Imagen intraoperatoria. Control de bifurcación carotídea</i>	149
Figura 18 <i>Imagen intraoperatoria. Colocación del shunt carotídeo de Javid</i>	150

Figura 19	<i>Imagen intraoperatoria. Endarterectomía carotídea.....</i>	<i>151</i>
Figura 20	<i>Imagen intraoperatoria. Resultado tras la endarterectomía carotídea y cierre de la arteria con parche de Dacron..</i>	<i>153</i>
Figura 21	<i>Endarterectomía por eversión.....</i>	<i>156</i>
Figura 22	<i>Representación gráfica de la muestra del estudio.....</i>	<i>170</i>
Figura 23	<i>Representación gráfica de la variable CLÍNICA en la muestra.....</i>	<i>175</i>
Figura 24	<i>Representación gráfica de la variable LADO INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA en la muestra.....</i>	<i>176</i>
Figura 25	<i>Representación gráfica de la variable ANESTESIA en la muestra.....</i>	<i>176</i>
Figura 26	<i>Representación gráfica de la variable TÉCNICA QUIRÚRGICA en la muestra.....</i>	<i>177</i>
Figura 27	<i>Representación gráfica de la variable SHUNT en la muestra.....</i>	<i>178</i>
Figura 28	<i>Representación gráfica de la variable PARCHE en la muestra....</i>	<i>178</i>

Figura 29 <i>Imagen de fusión PET-TC carotídeo en corte axial donde se aprecia la captación metabólica en la carótida derecha.....</i>	<i>179</i>
Figura 30 <i>Imagen de fusión PET-TC carotídeo en corte coronal donde se aprecia la captación metabólica en la carótida derecha.....</i>	<i>180</i>
Figura 31 <i>Representación gráfica de la variable TIPO DE PLACA en la muestra.....</i>	<i>187</i>
Figura 32 <i>Representación gráfica de la variable MACRÓFAGOS en la muestra.....</i>	<i>188</i>
Figura 33 <i>Representación gráfica de la variable CD34 en la muestra.....</i>	<i>188</i>
Figura 34 <i>Representación gráfica de la variable CD4 en la muestra.....</i>	<i>189</i>
Figura 35 <i>Representación gráfica de la variable PMN en la muestra.....</i>	<i>189</i>
Figura 36 <i>Representación gráfica de la variable CENTRO NECRÓTICO en la muestra.....</i>	<i>190</i>
Figura 37 <i>Representación gráfica de la variable TROMBO en la muestra... </i>	<i>190</i>

Figura 38 <i>Representación gráfica de la variable PLACA FISURADA en la muestra.....</i>	<i>191</i>
Figura 39 <i>Representación gráfica de la variable CUBIERTA FIBROSA FINA en la muestra.....</i>	<i>191</i>
Figura 40 <i>Representación gráfica de la variable PLACA + PARA INFLAMACIÓN en la muestra.....</i>	<i>192</i>
Figura 41 <i>Representación gráfica de la variable NEOVASCULARIZACIÓN en la muestra.....</i>	<i>192</i>
Figura 42 <i>Representación gráfica de la variable PLACA VULNERABLE en la muestra.....</i>	<i>193</i>
Figura 43 <i>Imagen macroscópica de una placa carotídea recién endarterectomizada</i>	<i>197</i>
Figura 44 (a y b) <i>Imagen macroscópica de una placa carotídea endarterectomizada tras su fijación en formolaldehido, antes de su tallaje para el análisis histopatológico.....</i>	<i>198</i>
Figura 45 <i>Corte histológico transversal de una placa fibrosa extensamente calcificada.....</i>	<i>200</i>

Figura 46 Mayor aumento de la misma placa de la imagen anterior con fibrosis y calcificación.	201
Figura 47 Placa fibrosa con estenosis severa luminal.....	202
Figura 48 Placa fibrosa con componente inflamatorio crónico y fibrosis parietal.....	203
Figura 49 Corte transversal de una placa calcificada con importante fibrosis asociada.....	204
Figura 50 Placa fibrosa con calcificación focal de la pared.	205
Figura 51 Placa fibrosa con osificación parietal con médula ósea grasa y focos de hematopoyesis.....	206
Figura 52 Tinción de Orceína que evidencia las fibras elásticas y la lámina elástica interna fisiológica en la parte superior con desestructuración progresiva de las mismas en la parte inferior de la imagen.	207
Figura 53 Placa fibrosa con presencia de abundantes células plasmáticas..	208
Figura 54 Depósitos anómalos de macrófagos a nivel de la capa media con inmunotinción para CD68 junto a cristales de colesterol.....	209

Figura 55 Mayor aumento de la imagen anterior.....	210
Figura 56 Presencia de linfocitos CD4 en la pared vascular.	211
Figura 57 Placa fibrosa con doble tinción inmunohistoquímica para linfocitos T CD4 y linfocitos T CD8.....	212
Figura 58 Detalle histológico de la inmunotinción para linfocitos T CD4.....	213
Figura 59 Programa de contaje manual (ImageJ) para medir la densidad linfocitaria por milímetro cuadrado.....	214
Figura 60 Corte transversal de una placa fisurada con importante fibrosis parietal, abundantes cristales de colesterol y presencia de acúmulos de hematíes en pared.....	215
Figura 61 Corte transversal de una placa fisurada en el que se aprecia la luz vascular, con presencia de una cubierta fibrosa fina, evidente fibrosis parietal, abundantes depósitos de cristales de colesterol y presencia de hematíes en la pared.....	216
Figura 62 Proceso de recanalización vascular de un trombo con neoangiogénesis asociada demostrada con inmunotinción CD34.....	217

Figura 63 <i>Proceso de neogénesis vascular demostrada con inmunotinción CD34.....</i>	218
Figura 64 <i>Marcada neogénesis vascular a nivel de la capa media de la arteria.....</i>	219
Figura 65 <i>Corte transversal de una placa con la luz arterial, la túnica íntima con marcada angiogénesis y la túnica media.....</i>	220
Figura 66 <i>Proceso de neogénesis vascular.....</i>	221
Figura 67 <i>Placa fibrosa calcificada con neogénesis vascular.....</i>	222
Figura 68 <i>Placa fibrosa con neogénesis vascular y focos hemorrágicos antiguos con presencia de siderófagos.....</i>	223
Figura 69 <i>Placa con importante neogénesis vascular, con focos hemorrágicos antiguos con presencia de siderófagos y focos de hemorragia reciente con presencia de hematíes.....</i>	224
Figura 70 <i>Corte transversal de una placa con neogénesis vascular, centro necrótico, macrófagos, fibrosis y cristales de colesterol.....</i>	225

Figura 71 <i>El mismo corte de la imagen anterior con tricrómico de Masson para diferenciar los diferentes componentes: fibrosis, centro necrótico, macrófagos, y cristales de colesterol.....</i>	226
Figura 72 <i>Gráfico de Bland-Altman que representa la variabilidad intraobservador del Investigador 1.....</i>	229
Figura 73 <i>Gráfico de Bland-Altman que representa la variabilidad intraobservador del Investigador 2.....</i>	231
Figura 74 <i>Gráfico de Bland-Altman que representa la variabilidad interobservador.....</i>	232
Figura 75 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs TABAQUISMO.....</i>	235
Figura 76 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs SEXO.....</i>	236
Figura 77 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs DIABETES MELLITUS.....</i>	238
Figura 78 <i>Diagrama de barras comparando la variable TBR con la variable HTA.....</i>	239

Figura 79 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs HIPERCOLESTEROLEMIA.....</i>	240
Figura 80 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs TRATAMIENTO CON ESTATINAS.....</i>	241
Figura 81 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....</i>	242
Figura 82 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs ACV PREVIO.....</i>	243
Figura 83 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs EPOC.....</i>	244
Figura 84 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs IRC.....</i>	245
Figura 85 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs CLÍNICA.....</i>	246
Figura 86 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs TIPO DE PLACA.....</i>	250
Figura 87 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs MACRÓFAGOS.....</i>	251
Figura 88 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs CD34.....</i>	252
Figura 89 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs CD4.....</i>	254

Figura 90 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs PMN.....</i>	255
Figura 91 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs CENTRO NECRÓTICO.....</i>	256
Figura 92 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs TROMBO.....</i>	257
Figura 93 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs PLACA FISURADA.....</i>	258
Figura 94 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs CUBIERTA FIBROSA FINA.....</i>	259
Figura 95 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs PLACA + PARA INFLAMACIÓN.....</i>	260
Figura 96 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs NEOVASCULARIZACIÓN.....</i>	261
Figura 97 <i>Diagrama de barras comparando TBR vs PLACA VULNERABLE.....</i>	262
Figura 98 <i>Curva ROC para la variable TBR.....</i>	265

Figura 99 <i>Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs TIPO DE PLACA)</i>	275
Figura 100 <i>Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs MACRÓFAGOS)</i>	276
Figura 101 <i>Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs CD34)</i>	277
Figura 102 <i>Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs CD4)</i>	278
Figura 103 <i>Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs PMN)</i>	279
Figura 104 <i>Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs CENTRO NECRÓTICO)</i>	280
Figura 105 <i>Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs TROMBO)</i>	281
Figura 106 <i>Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs PLACA FISURADA)</i>	282
Figura 107 <i>Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs CUBIERTA FIBROSA FINA)</i>	283

Figura 108 <i>Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs PLACA + PARA INFLAMACIÓN)</i>	284
Figura 109 <i>Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs NEOVASCULARIZACIÓN)</i>	285
Figura 110 <i>Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs PLACA VULNERABLE)</i>	286
Figura 111 <i>Gráfico de barras (CLÍNICA vs EDAD)</i>	291
Figura 112 <i>Gráfico de barras (CLÍNICA vs TABAQUISMO)</i>	292
Figura 113 <i>Gráfico de barras (CLÍNICA vs DIABETES MELLITUS)</i>	293
Figura 114 <i>Gráfico de barras (CLÍNICA vs HIPERTENSIÓN ARTERIAL)</i> ..	294
Figura 115 <i>Gráfico de barras (CLÍNICA vs DISLIPEMIA)</i>	295
Figura 116 <i>Gráfico de barras (CLÍNICA vs TRATAMIENTO CON ESTATINAS)</i>	296
Figura 117 <i>Gráfico de barras (CLÍNICA vs CARDIOPATÍA ISQUÉMICA)</i> ..	297

Figura 118 Gráfico de barras (<i>CLÍNICA vs EPOC</i>).....	298
Figura 119 Gráfico de barras (<i>CLÍNICA vs IRC</i>).....	299
Figura 120 Gráfico de barras (<i>CLÍNICA vs PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO</i>).....	301
Figura 121 Gráfico de barras (<i>CLÍNICA vs TIPO DE PLACA</i>).....	302
Figura 122 Gráfico de barras (<i>CLÍNICA vs MACRÓFAGOS</i>).....	303
Figura 123 Gráfico de barras (<i>CLÍNICA vs CD34</i>).....	304
Figura 124 Gráfico de barras (<i>CLÍNICA vs CD4</i>).....	305
Figura 125 Gráfico de barras (<i>CLÍNICA vs PMN</i>).....	306
Figura 126 Gráfico de barras (<i>CLÍNICA vs CENTRO NECRÓTICO</i>).....	307
Figura 127 Gráfico de barras (<i>CLÍNICA vs TROMBO</i>).....	308
Figura 128 Gráfico de barras (<i>CLÍNICA vs PLACA FISURADA</i>).....	309
Figura 129 Gráfico de barras (<i>CLÍNICA vs CUBIERTA FIBROSA FINA</i>).....	310

Figura 130 <i>Gráfico de barras (CLÍNICA vs PLACA + PARA INFLAMACIÓN)</i>	311
Figura 131 <i>Gráfico de barras (CLÍNICA vs NEOVASCULARIZACIÓN)</i>	312
Figura 132 <i>Gráfico de barras (CLÍNICA vs PLACA VULNERABLE)</i>	313
Figura 133 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs EDAD)</i>	318
Figura 134 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs TABAQUISMO)</i>	319
Figura 135 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs DIABETES MELLITUS)</i>	320
Figura 136 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs HIPERTENSIÓN ARTERIAL)</i>	321
Figura 137 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs DISLIPEMIA)</i>	322
Figura 138 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs CARDIOPATÍA ISQUÉMICA)</i>	323
Figura 139 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs ICTUS PREVIO)</i>	324
Figura 140 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs EPOC)</i>	325

Figura 141 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs IRC)</i>	326
Figura 142 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs CLÍNICA)</i>	328
Figura 143 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO)</i>	329
Figura 144 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs TIPO DE PLACA)</i>	330
Figura 145 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs MACRÓFAGOS)</i>	331
Figura 146 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs CD34)</i>	332
Figura 147 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs CD4)</i>	333
Figura 148 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs PMN)</i>	334
Figura 149 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs CENTRO NECRÓTICO)</i>	335
Figura 150 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs TROMBO)</i>	336
Figura 151 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs PLACA FISURADA)</i>	337

Figura 152 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs CUBIERTA FIBROSA FINA)</i>	338
Figura 153 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs PLACA + PARA INFLAMACIÓN)</i>	339
Figura 154 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs NEOVASCULARIZACIÓN)</i>	340
Figura 155 <i>Gráfico de barras (ESTATINAS vs PLACA VULNERABLE)</i>	341
Figura 156 <i>Diagrama de dispersión de datos al comparar la variable TBR con la variable PCR</i>	346
Figura 157 <i>Diagrama de dispersión de datos al comparar la variable TBR con la variable número de linfocitos por mm²</i>	348
Figura 158 <i>Gráfico de barras de las carótidas incluidas en el grupo control</i>	349

INTRODUCCIÓN

1. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESTENOSIS CAROTÍDEA

1.1 DIAGNÓSTICO DE LA ESTENOSIS CAROTÍDEA

El estudio no invasivo de los principales vasos extracraneales se basa en el Eco-Döppler, que permite caracterizar la placa de ateroma, medir el espesor de la íntima y media y determinar el grado de estenosis vascular¹. Si se combina con el Döppler transcraneal, proporciona información adicional sobre la dinámica del flujo, la presencia o ausencia de circulación colateral y la reserva vascular central.

El estudio no invasivo de los troncos supraaórticos (TSA) ocupa un lugar preeminente en el diagnóstico de la Patología Vascul ar Cerebral. Su elevada fiabilidad le ha situado en el centro del algoritmo diagnóstico e incluso ha hecho posible que en algunos centros se utilice el Eco-Döppler como único test para sentar la indicación quirúrgica en la mayoría de casos².

La angiografía comporta una morbimortalidad combinada del 0,5% al 4% de los pacientes con aterosclerosis, por lo que muchos centros médicos actuales realizan las endarterectomías carotídeas basándose en la angiorresonancia y en los estudios con dúplex de la carótida.

Actualmente y a pesar de la mejoría experimentada por la tecnología color³⁻⁵ (color-Döppler, CVI, power-Döppler), la valoración del grado de estenosis en

el estudio Eco-Döppler de los TSA se debe basar en parámetros hemodinámicos, que no morfológicos.

Ello es debido al carácter irregular de las lesiones, y a los componentes anecogénicos y de calcificación de las mismas, que dificultan enormemente el cálculo de áreas. También a la dificultad de medir el efecto de sobresaturación del color en la valoración de los componentes anecogénicos de la placa, así como a la práctica imposibilidad de obtener un área circular y no elíptica al elegir el corte en la proyección transversal del vaso.

1.1.1 Métodos para medir la estenosis de la arteria carótida interna

La angiografía cerebral sigue constituyendo la referencia para establecer el grado de estenosis de la arteria carótida. Los dos estudios principales sobre la endarterectomía carotídea de pacientes sintomáticos se basaron, por desgracia, en métodos distintos para medir el grado de estenosis (ver figura 1): en el ECST (European Carotid Surgery Trial)⁶ el grado de estenosis local se midió por la luz más estrecha y en el NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)⁷ se midió la luz más estrecha de la zona estenosada y se comparó con la luz de la arteria carótida distal al bulbo carotídeo.

En NASCET se definió una estenosis intensa como un grado de estenosis distal del 70% al 99% y en ECST, como una estenosis local del 85% al 99%. La estenosis moderada se correspondió en NASCET con una estenosis del 50% al 69% y en ECST, con una estenosis del 75% al 84%. Dado que los efectos

favorables de la cirugía aumentan con el grado de estenosis, es importante medir la estenosis de la manera más exacta posible y saber el punto de referencia para la medición.

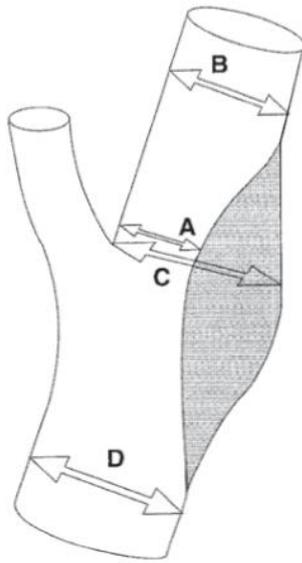


Figura 1. Grado de estenosis de la arteria carótida medido en los ensayos NASCET y ECST. En NASCET se utilizó un punto de referencia distal y se midió la luz residual (A) en comparación con la luz distal normal de la arteria carótida interna (ACI) (B). En ECST se midió la luz residual de la ACI (A) en comparación con el diámetro local estimado del bulbo carotídeo (C). Grado local de estenosis= $C - A/C$. Grado distal de estenosis= $B - A/B$. Grado de estenosis de la arteria carótida primitiva = $D - A/D$.



Figura 2: ARTERIOGRAFÍA DE TRONCOS SUPRAAÓRTICOS. En la imagen se objetiva la presencia de una estenosis crítica de la arteria carótida interna izquierda. (imagen cedida por cortesía del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia)

1.1.2 Clasificación hemodinámica de la estenosis

A fin de unificar la terminología consideraremos la siguiente clasificación del grado de estenosis, aconsejando que en caso de utilizar el calificativo se acompañe siempre del porcentaje de reducción del diámetro que representa:

Clasif.	Reducción del diámetro	Calificación
I	0%-20%	Normal o leve
II	21% -50%	Moderada
III	51% - 70%	Significativa
IV	71% - 99%	Severa - Crítica
V	Oclusión	Oclusión

Desde que en 1984 se empezaran a estandarizar los parámetros espectrales^{6,8} para valorar el grado de estenosis, diferentes autores han ido desarrollando nuevas guías para el cálculo de la estenosis^{7,9} apoyados por sucesivos estudios prospectivos (ESCT, NASCET, ACAS ,...) así como en la progresiva sustitución de las sondas mecánicas por electrónicas. Cualesquiera de las estimaciones propuestas (tablas 1-4) deberá homologarse en cada uno de los Laboratorios que las manipulen.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Universidad de Washington²

Criterios diagnósticos Universidad de Washington		
ONDA	ESTENOSIS	DESCRIPCION
A	Normal	VSM <120, onda prácticamente lineal
B	1-15%	VSM <120, mínimo ensanchamiento espectral en la desaceleración de la sístole
C	16-49%	VSM <120 cm/s, ensanchamiento espectral durante toda la sístole
D	50-79%	VSM >120 cm/s, marcado ensanchamiento espectral, VD _{final} <130 cm/s
D+	80-99%	VSM >120 cm/s y VDF >130 cm/s
E	100%	Oclusión

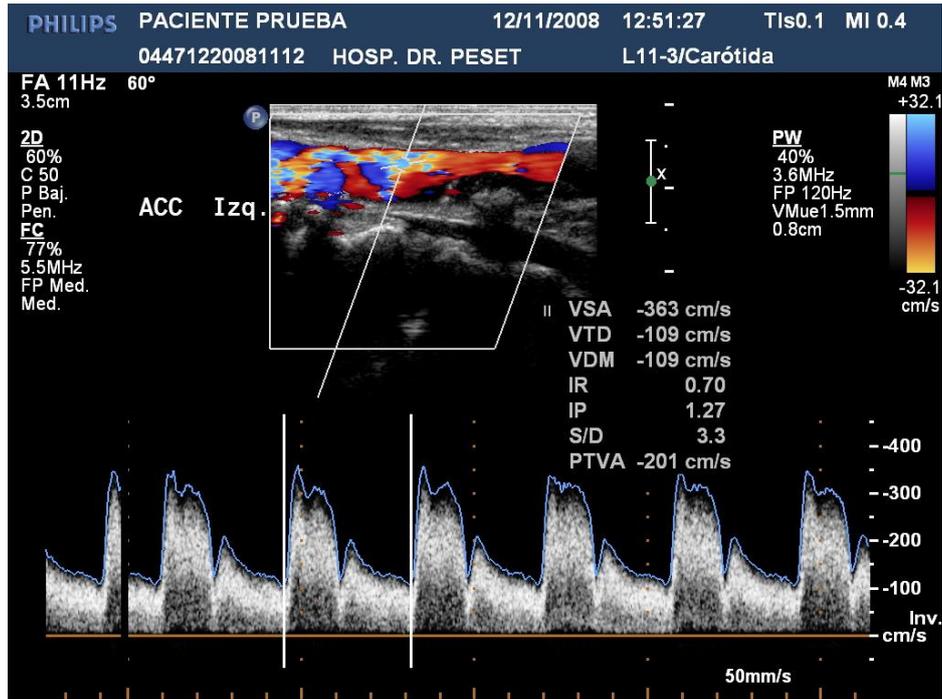


Figura 3: ESTUDIO ECO-DÓPLER DE TRONCOS SUPRAAÓRTICOS. En la imagen se objetiva la presencia de una placa de ateroma en el origen de la arteria carótida interna izquierda que provoca aceleraciones de flujo compatibles con una estenosis crítica. VSA: Velocidad Sistólica Máxima; VTD: Velocidad telediastólica; VDM: Velocidad media; IR: índice de resistencia; IP: índice de pulsatilidad; S/D: ratio sistole/diástole. (imagen cedida por cortesía del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia)

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Stradness⁸

Stenosis, %	Characteristics
Normal	PSV < 125 cm/sec
	No SB
	Flow reversal in bulb
1-15	PSV < 125 cm/sec
	No or minimal SB
	Flow reversal in bulb absent
16-49	PSV > 125 cm/sec
	Marked SB
50-79	PSV > 125 cm/sec
	EDV < 140 cm/sec
80-99	PSV > 125 cm/sec
	EDV > 140 cm/sec
Occlusion	No flow

SB, spectral broadening; PSV, peak systolic velocity; EDV, end-diastolic velocity; ICA, internal carotid artery; CCA, common carotid artery.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Zwiebel⁹

Stenosis, %	Characteristics
0	PSV < 110 cm/sec
	EDV < 40 cm/sec
	PSV ICA/CCA < 1.8
	EDV ICA/CCA < 2.4
	SB < 30 cm/sec
1-39	PSV < 110 cm/sec
	EDV < 40 cm/sec
	PSV ICA/CCA < 1.8
	EDV ICA/CCA < 2.4
	SB < 40 cm/sec
40-59	PSV < 130 cm/sec
	EDV < 40 cm/sec
	PSV ICA/CCA < 1.8
	EDV ICA/CCA < 2.4
	SB < 40 cm/sec
60-79	PSV > 130 cm/sec
	EDV > 40 cm/sec
	PSV ICA/CCA > 1.8
	EDV ICA/CCA > 2.4
	SB > 40 cm/sec
80-99	PSV > 250 cm/sec
	EDV > 100 cm/sec
	PSV ICA/CCA > 3.7
	EDV ICA/CCA > 5.5
	SB > 80 cm/sec
Occlusion	No flow

SB, spectral broadening; PSV, peak systolic velocity; EDV, end-diastolic velocity; ICA, internal carotid artery; CCA, common carotid artery.

Tabla 4. Criterios diagnósticos para estenosis severa con Eco-Dópler²

Criterios diagnósticos para estenosis severa con ecoDópler					
Estenosis Angiográfica (ECST)	Criterios de velocidad				
	VSM CI	VDF CI	VSM CI / VSM CP	VSM CI / VDF CP	VDF CI / VDF CP
50	< 120	< 40	< 1.5	< 7	< 2.6
60	120-150	40-80	1.5-2	7-10	
70	150-250	80-130	2-3.2		
80			3.2-4	10-15	2.6-5.5
90	>250	>130	>4	15-25	>5.5
95				>25	
99	Flujo en goteo				

Tanto si los diferentes laboratorios utilizan el mismo tipo de ecografía como si el mismo personal emplea criterios diferentes, es evidente que ocurren variaciones, incluso si se examina al mismo paciente. Los esfuerzos por mejorar la exactitud diagnóstica actual no cesan.

1.1.3 Descripción de la morfología de la placa

Se han descrito en la literatura varias clasificaciones que combinando estas características consiguen graduar las placas según su potencial patógeno¹⁰⁻¹³.

La clasificación definida por Gray-Weale¹⁴ es la mas comúnmente utilizada aunque resulta relativamente vaga y comporta una elevada variabilidad entre exploradores. Se clasifican las placas en cuatro tipos:

- Tipo I, predominantemente ecolucente.
- Tipo II, principalmente ecolucente pero con áreas ecogénicas.
- Tipo III, principalmente ecogénica pero con áreas ecolucentes.
- Tipo IV, uniformemente ecogénica.

Existe un quinto tipo reservado para aquellas placas mal visualizadas o muy calcificadas. Utilizando esta clasificación se ha conseguido establecer que los pacientes sintomáticos tienen una mayor prevalencia de placas tipo I y II, mientras que los asintomáticos la tienen de los tipos III y IV. Sin embargo, el "área gris" en la que quedan los casos con mala visualización y aquellos con placas difíciles de clasificar entre tipo II y III, es todavía muy grande y, lo que es peor, puede variar considerablemente de un centro a otro, por ello se aconseja describir completamente las características de la placa y utilizar la clasificación de Gray-Weale sólo de forma complementaria.



Figura 4: IMAGEN ECOGRÁFICA DE LA PLACA DE ATEROMA CAROTÍDEA. (imagen cedida por cortesía del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia)

Otro aspecto de la morfología de la placa en el que aun existe mayor disparidad y variabilidad de criterios es la identificación de úlceras mediante ecografía. La ulceración se ha definido anatómicamente como una disrupción visible de la íntima con exposición de la placa subyacente o de la capa media. La capacidad de detectar una ulceración depende mucho de la calidad de la imagen obtenida y de la experiencia del explorador para decidir si una

superficie irregular está ulcerada o no. La utilización del Eco-Döppler color y del "power-Döppler" pueden facilitar esta tarea. Sin embargo, es importante insistir en que el concepto de "úlceras ecográficas" debe interpretarse con extrema cautela.

Por último, es preciso decir que la estandarización de la valoración de la morfología de la placa de ateroma es un problema todavía no resuelto y que tal como se realiza actualmente comporta un elevado grado de subjetividad. Para salvar este problema se han propuesto diversas soluciones, entre las que destaca el análisis computarizado de las placas^{15,16}.

1.1.4 Exploraciones diagnósticas complementarias al Eco-Döppler carotídeo: Angio-TC y Angioresonancia.

Angiografía por tomografía computarizada (Angio-TC)

La angiografía por TC helicoidal permite adquirir imágenes de un gran volumen de tejido en un tiempo corto, pues el sistema desplaza continuamente al paciente mientras va girando el tubo de rayos X dentro de la carcasa. Esta técnica facilita la obtención de imágenes vasculares mejores que con la TC convencional pues la velocidad de adquisición de los datos facilita un barrido con valores más altos del material de contraste circulante. El postprocesamiento de las imágenes con método de reconstrucción volumétrica (proyección de máxima intensidad [PMI]) y tridimensional (3D) da imágenes que no se pueden ver con las técnicas convencionales^{17,18}.

El angio-TC tiene la ventaja de que la molestia para el paciente es mínima, la dosis de radiación resulta baja, el tiempo de examen es breve y depende poco del técnico, se definen bien las placas calcificadas y su coste es más bajo que el de la angiografía¹⁸.

El angio-TC se ha aplicado como método mínimamente invasivo para el diagnóstico de las enfermedades cerebrovasculares. Ha ofrecido resultados buenos en comparación con la arteriografía con contraste. Dillon y cols.¹⁹ caracterizaron el grado de estenosis como leve, moderado, intenso o total (oclusión) y hallaron una concordancia en 41(82%) de 50 arterias carótidas. Leclerc y cols.²⁰ emplearon seis categorías (normal, <30%, de 30% a 70%, >70%, semiobstrucción y obstrucción) y observaron una concordancia del 95% con la arteriografía de contraste. Estos autores también señalaron que las reconstrucciones PMI, cuando resultan técnicamente factibles, ofrecen una estimación más fiable de la estenosis. Por desgracia, no pudieron reconstruir 10 de las 40 arterias examinadas debido a las calcificaciones. Simeone y cols.²¹ compararon 80 arterias, visualizadas por angio-TC, frente a la angiografía de sustracción digital (ASD) por vía intrarterial. Tras clasificar los grados como normal, estenosis del 1%-29%, del 30%-69%, del 70%-99% u oclusión, la exactitud representó un 96%, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 100%. Cinat y cols. evaluaron las estenosis de la arteria carótida interna que excedían del 60% y hallaron que el angio-TC ofrecía una exactitud del 89%, en comparación con la angiografía, un valor predictivo negativo del 88% y un valor predictivo positivo del 89%¹⁷⁻²³. A diferencia de otros autores²⁴, comprobaron que el angio-TC reconocía características de la

placa como ulceraciones, oclusiones, estrías grasas, calcificaciones y fibrosis. En el citado estudio, el angio-TC subestimó dos estenosis de segmentos cortos. La angiografía por TC también se ha propuesto como medio fiable para detectar las oclusiones carotídeas²⁵ o evaluar las arterias vertebrales²⁶ y el cayado aórtico²⁷, aunque no hay tantos datos que respalden estas aplicaciones. El angio-TC tiene el inconveniente de la disfunción renal inducida por el contraste que, si bien no se puede despreciar, parece relativamente rara²³.

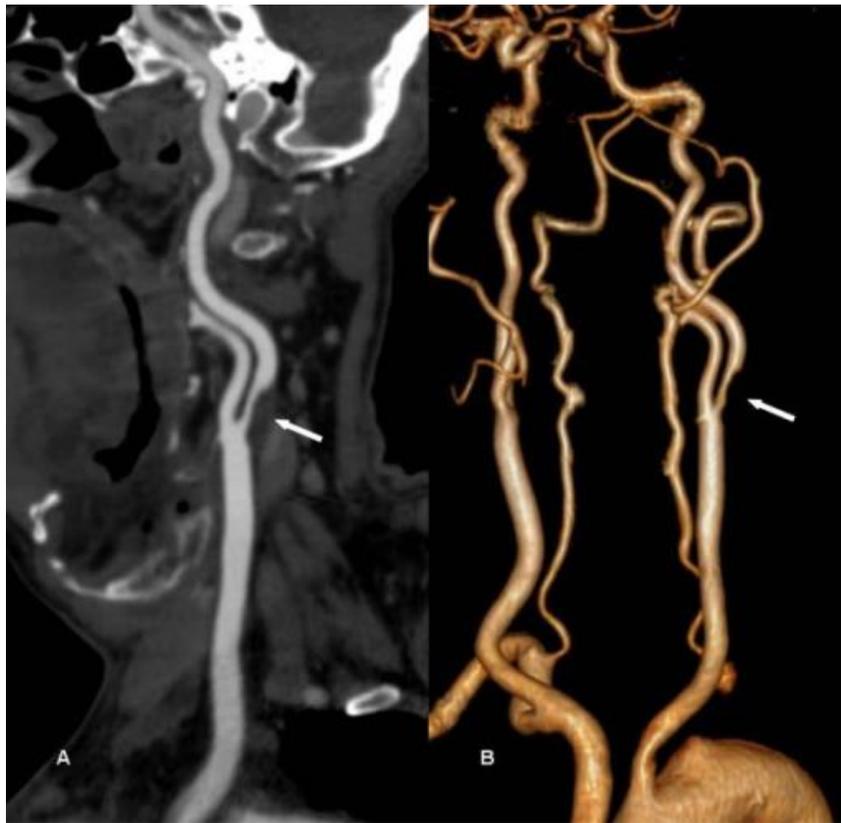


Figura 5: ANGIOTC DE TRONCOS SUPRAAÓRTICOS. A: reconstrucción multiplanar; B: reconstrucción tridimensional. (imagen cedida por cortesía del Servicio de Radiología del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia)

Angiografía por Resonancia Magnética

La angiografía por resonancia magnética (ARM, angiorresonancia) se ha concebido como otro método incruento (mínimamente invasivo) para el estudio del sistema carotídeo. Para esta técnica no se precisa el uso de contraste yodado, lo que supone una gran ventaja sobre la angiografía por TC o la angiografía convencional. La ARM se vale de impulsos de energía de radiofrecuencia que excitan los protones, fundamentalmente del hidrógeno (moléculas de agua), dentro de un campo magnético. El espín característico produce un eco de radiofrecuencia de la señal original. El tejido produce una señal mientras que el aire y el hueso, no. Hay multitud de protocolos para generar imágenes del flujo sanguíneo o de la velocidad de flujo. Los protocolos utilizados habitualmente en clínica son la tecnología PMI para reconstruir las imágenes de los vasos; con frecuencia, se combinan con los estudios de imagen cerebral. La ARM tiene muy pocas contraindicaciones: los pacientes con dispositivos metálicos o electrónicos implantados, como marcapasos, no se pueden someter a estudios de resonancia magnética o ARM. Recientemente se han descrito casos de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal, que contraindica su uso en estos pacientes.

Los estudios más recientes de la ARM revelan buenos resultados cuando la técnica se emplea en la arteria carótida²⁸⁻³².

La ARM ofrece la ventaja de exponer los vasos intracraneales si el clínico considera que esta información es esencial antes de la endarterectomía carotídea. Remonda y cols. hallaron que la ARM realizada con contraste

coincidía con los resultados de la angiografía convencional en un 93% de los casos, en el 70% al 99% de las estenosis de la arteria carótida interna. Todas las obstrucciones de la carótida interna (n = 28) y siete de las nueve pseudobstrucciones se detectaron de manera exacta con la ARM³⁰. La tendencia de la ARM a sobrestimar el grado de estenosis es uno de los problemas más conocidos para la interpretación del estudio; es difícil estimar con precisión la estenosis en la ARM³²⁻³⁴.



Figura 6: ANGIORESONANCIA DE TRONCOS SUPRAAÓRTICOS. (imagen cedida por cortesía del Servicio de Radiología del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia)

La ARM sistemática no muestra las ulceraciones con demasiada exactitud y, en conjunto, cuando se emplea como única prueba diagnóstica, se considera que no ofrece la sensibilidad suficiente para sentar la indicación quirúrgica.

Otros autores han propuesto que la ARM puede servir para evaluar el cayado aórtico³⁵ o las arterias carótidas después de la endarterectomía³⁶.

Es fundamental que cada institución correlacione los resultados de la ARM con los de la angiografía convencional, sobre todo por la cantidad de variaciones técnicas que se conocen.

1.1.5 Recomendaciones clínicas

El simple hecho de que en los grandes ensayos clínicos aleatorizados se haya medido el grado de estenosis de forma diferente y de que en todos se haya observado un efecto clínico beneficioso para la endarterectomía carotídea demuestra que hay un intervalo de estenosis sobre el que la endarterectomía carotídea puede actuar favorablemente. El juicio clínico y la familiaridad del cirujano con la exactitud y los problemas de cada técnica diagnóstica son los elementos más importantes para establecer la idoneidad de la endarterectomía carotídea. Aunque la arteriografía continuará desempeñando una misión capital en el diagnóstico cerebrovascular, en este momento debería efectuarse cuando las pruebas incruentas no dieran un diagnóstico claro o cuando se sospechara un diagnóstico diferente a una enfermedad oclusiva de la carótida.

Diversos autores han propuesto el uso del Eco-Döppler como única prueba diagnóstica preoperatoria antes de la endarterectomía carotídea de los pacientes sintomáticos o asintomáticos³⁷⁻⁴². Hay que conocer la exactitud del

laboratorio y efectuar un barrido técnicamente adecuado, no puede haber enfermedad en la arteria carótida primitiva y la arteria carótida interna no debe contener lesiones importantes ni enfermedad distal. Si se cumplen estas condiciones, se puede proceder a la endarterectomía carotídea sin el riesgo de la arteriografía o sin el coste de otras pruebas cruentas e incruentas. Si la imagen es insuficiente, se solicitarán otras pruebas incruentas confirmatorias (ARM o angiografía por TC) o bien una arteriografía⁴³. Como uno de los problemas del dúplex consiste en separar una obstrucción casi completa de la carótida de una oclusión completa, se recomienda que, cuando un paciente presente síntomas en el hemisferio ipsilateral a la oclusión detectada con el dúplex, se confirme la obstrucción con la ARM, la angiografía por TC o la arteriografía, pues las consecuencias de un error pueden resultar catastróficas en estos casos.

La otra alternativa propuesta es combinar el Dúplex con la ARM⁴⁴⁻⁴⁸. En este caso, la tendencia de la ARM a sobrestimar el grado de estenosis se compensa con el Dúplex. En conjunto, esta combinación de pruebas ha resultado exacta para la selección de los aspirantes a la cirugía. Aunque esta estrategia resulte más cara que el Dúplex solo, la combinación sigue siendo más barata que la arteriografía.

1.2 TRATAMIENTO DE LA ESTENOSIS CAROTÍDEA: ESTADO DEL ARTE

En los años 80, a través de los resultados de los estudios NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)⁴⁹ y ECST (European Carotid Surgery Trial)⁶, se estableció la indicación de la endarterectomía carotídea (EAC) como método de elección en el manejo de los pacientes que presentaban una estenosis carotídea sintomática. El estudio NASCET aleatorizó 2.885 pacientes en 2 grupos: EAC frente a mejor tratamiento médico (MTM), con un tiempo de seguimiento inicialmente previsto de 5 años. Con un diseño parecido, el ECST incluyó 3.024 pacientes con un tiempo de seguimiento de 10 años. Aunque el método de medición de la estenosis fue diferente, con una tendencia a la sobrestimación en el ECST respecto al NASCET, y una menor morbilidad quirúrgica en el estudio americano (7,5% en el ECST vs. 5,8% en el NASCET), ambos estudios presentaron resultados similares en el grupo de pacientes con estenosis >70%. La diferencia en la incidencia de ictus ipsilaterales respecto al MTM a los 3 y 5 años fue de 8,9% vs. 28,3% y 10,5% vs. 19% en el NASCET y ECST, respectivamente.

A partir de estos estudios, la EAC se estableció, y sigue considerándose hasta la fecha, el tratamiento de elección en el manejo de la estenosis carotídea sintomática >70%.

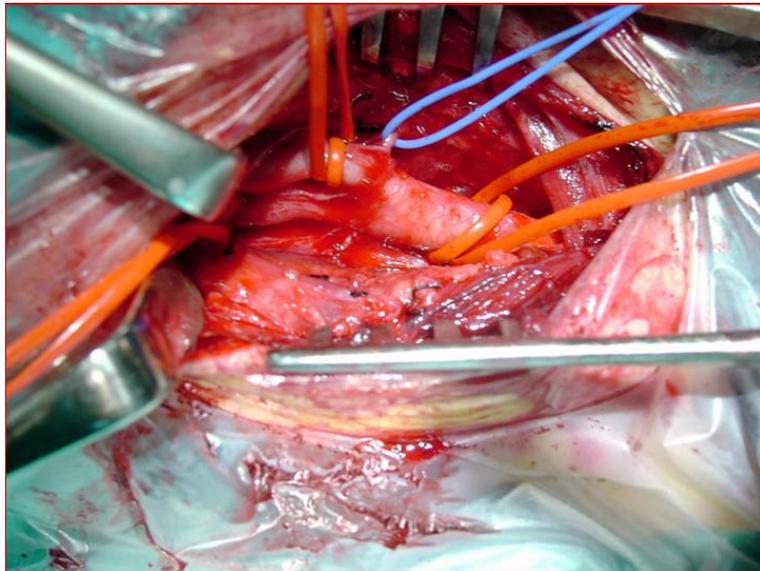


Figura 7: DISECCIÓN QUIRÚRGICA DE LA BIFURCACIÓN CAROTÍDEA. (imagen cedida por cortesía del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia)

Por otro lado, el beneficio de la EAC en pacientes con estenosis asintomática no está tan claro, con resultados variables en los principales estudios observacionales (Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group⁵⁰, 1992; Libman et al.⁵¹, 1994; Caracci et al.⁵², 1989). En los años 90, se llevaron a cabo por los mismos autores de los estudios NASCET y ECST, sendos estudios aleatorizados, que demostraron el beneficio de la EAC en los grupos de estenosis >60% frente al mejor tratamiento médico de la época,

basado fundamentalmente en el control de los factores de riesgo vascular y el uso de medicamentos antiagregantes (aspirina 325 mg/día).

Por un lado, el estudio ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)⁵³ incluyó 1.662 pacientes, y el ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial)⁵⁴, 3.120 con estenosis carotídea >60% asintomática, siendo aleatorizados en 2 grupos, con un diseño similar a los estudios NASCET y ACST. Aunque, de nuevo, la morbimortalidad a los 30 días del procedimiento fue algo inferior en el estudio americano (3,1% en el ACST frente a 2,3% en el ACAS), el seguimiento a los 5 años demostró una menor incidencia de ictus en el grupo quirúrgico frente al de MTM: 6,4% vs. 11,8%, y 5,1% vs. 11% en el ACST y ACAS, respectivamente. Esta diferencia se mantuvo en el reanálisis de los resultados del ACST a los 10 años, registrando una incidencia de ictus ipsilaterales del 13,4% en el grupo de pacientes tratados mediante EAC, frente al 17,9% en el de pacientes sometidos a MTM.⁵⁵

Como muestra la tabla 5, publicada recientemente en una brillante revisión sobre este tema en la revista *Angiología* por Miralles y colaboradores⁵⁶, la evidencia aportada por estos estudios se consideró suficiente para establecer la indicación de EAC en pacientes asintomáticos y su incorporación en la mayor parte de las guías internacionales de las principales sociedades científicas (ESVS 2009⁵⁷, American Heart Association 2011⁵⁸, Society for Vascular Surgery 2011⁵⁹).

A pesar de todo ello, la relación coste-efectividad de la EAC en pacientes asintomáticos se ha cuestionado por el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para prevenir un ictus a los 5 años (NNT: 17 en el ACAS vs. NNT:

19 en el ACST), sobretodo si lo comparamos con los pacientes con estenosis carotídea sintomática (NNT: 5 en el NASCET-3 años vs. NNT: 12 en el ECST-5 años) (tabla 6). Más recientemente, la mejora en el tratamiento médico con la introducción de las estatinas en la prevención del riesgo cardiovascular global, y la reducción progresiva de la incidencia de ictus en los países occidentales, ha cuestionado todavía más si cabe la eficacia de la EAC en estos pacientes.

Tabla 5. Principales guías internacionales e indicación para el tratamiento de estenosis carotídea en pacientes asintomáticos ⁵⁶

Guía	Año	Indicación
American Academy of Neurology	2005	ECl > 60%; M&M perioperatoria baja
European Society of Vascular Surgery	2009	ECl > 70%; M&M perioperatoria < 3%; edad < 75 años; mujeres solo si riesgo bajo (<i>grado I; evidencia A</i>)
American Heart Association	2011	ECl > 60%; M&M perioperatoria < 3%; (<i>grado IIa; evidencia A</i>)
Society for Vascular Surgery	2011	ECl > 60%; M&M perioperatoria < 3%; supervivencia > 3-5 años (<i>grado I; evidencia A</i>)
National Institute for Health and Care Excellence	2011	ECl > 60%; MTM si alto riesgo

ECl: estenosis carótida interna; MTM: mejor tratamiento médico; M&M: morbimortalidad.

Tabla 6. Estimación del número de ictus prevenidos a los 5 años por cada 100 pacientes tratados en función de los valores de morbimortalidad y número de pacientes necesario a tratar de los principales estudios epidemiológicos.⁵⁶

Estudio (tiempo de seguimiento)	Morbimortalidad operatoria	NNT	Ictus prevenidos ^a
<i>Asintomáticos</i>			
ACAS (5 años)		17	5,9
ACST (5 años)		19	5,3
ACST (10 años)		22	4,6
ACST (5 años)	(teórico)	12	8,3
ACST (10 años)	(teórico)	13	7,4
Serie actual (5 años) ^b	0,9%	14	7,3
Serie actual (10 años) ^c	0,9%	15	6,5
<i>Sintomáticos</i>			
ECST (60-99%) (5 años)		12	8,5
NASCET (70-99%) (3 años)		5	19,4
NASCET (50-69%) (5 años)		15	6,5

ACAS: Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study; ACST: Asymptomatic Carotid Surgery Trial; ECST: European Carotid Surgery Trial; NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; NNT: número de pacientes que es necesario tratar.

^a Ictus prevenidos / 100 EAC.

^b Extrapolado de datos del ACST (5 años).

^c Extrapolado de datos del ACST (10 años).

Aunque el riesgo anual de ictus en los ensayos clínicos ACAS y ACST fue de aproximadamente un 2% al año, la evidencia de los estudios publicados en la última década deja bastante claro que con el tratamiento médico intensivo actual, el riesgo de ictus en pacientes con estenosis carotídea asintomática es mucho menor actualmente que cuando los estudios ACAS y ACST se llevaron a cabo. El estudio prospectivo poblacional de Marquardt y colaboradores⁶⁰ realizado en Reino Unido, el estudio clínico canadiense de Spence y colaboradores⁶¹ y un metaanálisis de estudios publicados⁶² han demostrado

que el riesgo actual de ictus en pacientes con estenosis carotídea asintomática es del 0,5% por año.

Abbot⁶², en su metaanálisis de 11 estudios entre 1985 y 2007, registró un descenso desde el 3,5 hasta el 1,7% en estenosis carotídeas >50% asintomáticas. Por otro lado, se estima en un 67% la reducción de la tasa de ictus ipsilaterales, a los 5 años, en el intervalo de tiempo que separa los 2 principales estudios epidemiológicos, 11% en el ACAS (1995)⁵³ y 3,6% en la segunda versión del ACST (2010)⁵⁵. La explicación a este hecho no está completamente aclarada, aunque se ha asociado a un mejor control de los factores de riesgo vascular y, como hemos comentado, al uso de estatinas en la población de riesgo.

Con base en estas observaciones, y en los resultados de otros estudios (ASED 2005⁶³, SPARCL 2007⁶⁴, SMART 2007⁶⁵, Oxford Vascular 2007⁶⁶, ACSRS 2010⁶⁷, SAMMPRIS 2010⁶⁸), se ha evidenciado que, en la actualidad, el MTM es el tratamiento de elección ante pacientes con estenosis carotídea asintomática.

Abbot⁶², a partir de los principales datos de su metaanálisis, disminución en la incidencia de ictus y coste entre 3 y 8 veces inferior, plantea que el tratamiento médico es la mejor alternativa en la estenosis carotídea asintomática.

Sin embargo, algunos argumentos pueden esgrimirse en contra de esta generalización. En primer lugar, la mayor parte de estos estudios presentan un bajo nivel de evidencia (nivel II, grado B), a veces sobre muestras no homogéneas que incluyen pacientes sintomáticos y, en su

mayoría, sobre pacientes con grados moderados de estenosis, en los que la EAC carecería de indicación.

Por otra parte, los beneficios del MTM también se extienden al grupo de pacientes sometidos a EAC. Debemos tener en cuenta que, aunque tan solo el 10% de los pacientes incluidos en el ACST tomaban estatinas en 1993, su uso se generalizó hasta el 80% de los pacientes al final del periodo de seguimiento (2006-2008)⁵⁵.

Además, aunque las cifras de morbimortalidad perioperatoria de estos estudios obligaron a establecer un umbral de seguridad del 3% para garantizar el beneficio del tratamiento quirúrgico, éstas se han mostrado inferiores en series posteriores. De hecho, los resultados preliminares a 12 meses del ACST 2⁶⁹ y los del CREST⁷⁰ ofrecen tasas de morbimortalidad perioperatoria del 1 y 1,3%, respectivamente, similares a la de la mayoría de trabajos publicados por cirujanos vasculares hasta la fecha.

También se ha esgrimido una baja relación coste-efectividad en contra de la EAC en pacientes asintomáticos⁶²⁻⁷¹. No obstante, son múltiples las variables a considerar en el diseño de estos modelos predictivos, ofreciendo distintas interpretaciones.

Nagaki y colaboradores⁷², en su análisis sobre pacientes de bajo riesgo quirúrgico, evidenciaron un beneficio de 0,38 y 0,16 QALY en pacientes sintomáticos y asintomáticos, respectivamente. Por otra parte, el grupo de Thapar⁷³ estimó un coste de 3.254 £/QALY ganado por efecto de la EAC en pacientes asintomáticos de edad <75 años. Dicho coste estaría muy

por debajo del umbral de Coste/Eficacia considerado como aceptable en Reino Unido(20.000£).

Deberíamos con ello plantearnos la pregunta de si está justificado operar a 100 pacientes para evitar que entre 5 y 8 de ellos desarrollen un ictus en los 5 años siguientes. Como escribe Miralles en su artículo⁵⁵, la respuesta desde una perspectiva intuitiva y humanitaria sería probablemente afirmativa, dados los efectos potencialmente devastadores de la enfermedad en el paciente y su entorno.

Los defensores del no esgrimirán que, aunque consiguiéramos evitar un ictus en ese número de pacientes, al menos uno de ellos sufrirá un ictus o fallecerá en el intento, y entre 92 y 95 podrían haberse ahorrado la intervención.

La paradoja surge al observar que esta discusión apenas se suscita al hablar del mismo tratamiento en pacientes que ya han sido afectados por la enfermedad, incluso con secuelas irreversibles. En los pacientes sintomáticos, la finalidad del tratamiento sigue siendo preventiva y con unos márgenes reducidos. Es verdad que el número de ictus prevenidos en este grupo aumenta hasta los 9-19 para el mismo grado de estenosis. Sin embargo, no debemos olvidar que, principalmente a partir del reanálisis de los resultados del NASCET⁷⁴, la indicación del tratamiento se liberalizó en el grupo de pacientes sintomáticos con estenosis carotídea >50%, incluyéndose como indicación de EAC en las guías de la Society for Vascular Surgery y la American Heart Association. Sin embargo, su beneficio se reduce a

prevenir menos de 7 ictus a los 5 años, inferior al teóricamente obtenido en series sobre pacientes asintomáticos⁷⁵ (ver tabla 6).

Desde una perspectiva economicista, el coste de la intervención es relativamente bajo, y no supera el umbral de coste-efectividad socialmente aceptable en la mayor parte de los países occidentales, aunque, a diferencia de la cirugía en pacientes sintomáticos, es necesario añadir el coste del screening. Este cribado no estaría justificado en la población general, ni aun por encima de los 65 años (prevalencia <5%), pero sí probablemente en los pacientes con enfermedad vascular establecida (prevalencia >20%).

Sin embargo, independientemente de la decisión final, partidarios y detractores coinciden, en general, en que la estimación del riesgo de la ateromatosis carotídea, basada exclusivamente en la reducción del diámetro de la luz arterial por efecto de la estenosis, es probablemente insuficiente. Un enfoque más adecuado del problema requeriría una mayor precisión en la estratificación del riesgo de ictus y la estimación de la probabilidad de supervivencia.

Después de estas consideraciones y atendiendo a la evidencia publicada actualmente, la pregunta sería: ¿podemos identificar a aquellos pacientes con estenosis carotídea asintomática que tienen mayor riesgo de poder presentar clínica?. La respuesta es sí.

Existen cada vez más aproximaciones en la identificación de las subpoblaciones de mayor riesgo, tanto desde la perspectiva de la caracterización de la placa mediante técnicas de imagen (US⁶⁷, RM⁷⁶, TC⁷⁷, PET-TC⁷⁸), motivo

de este trabajo de investigación, como hemodinámicas, a partir de la identificación de señales embólicas en el doppler transcraneal⁷⁹, detección de lesiones silentes⁷⁶, tendencia a la progresión de la placa⁸⁰ ó identificación de factores protectores como la calcificación⁸¹.

En conclusión, con base en los resultados de los principales estudios publicados, la estimación de ictus prevenidos bajo distintos supuestos de morbimortalidad perioperatoria y seguimiento, y argumentos expuestos en este Capítulo, creemos que la EAC está claramente indicada en pacientes con estenosis sintomáticas >70%, y no debe descartarse como tratamiento de elección en pacientes con estenosis carotídea asintomática >70%, siempre y cuando se mantengan un riesgo quirúrgico y expectativa de vida adecuados. Necesitamos ensayos clínicos randomizados controlados, con un brazo de tratamiento médico, que comparen stenting, endarterectomía y tratamiento médico moderno intensivo, en pacientes con estenosis carotídea asintomática, para evaluar la seguridad y la eficacia de la revascularización. El estudio CREST-2 propone exactamente esa comparación; se espera que los resultados de este ensayo resuelvan las dudas actuales.

A modo de resumen exponemos a continuación las recomendaciones actuales de tratamiento de la estenosis carotídea según la American Heart Association, publicadas en 2011 en la revista *Circulation*⁵⁸:

Clase I

1. Pacientes con bajo ó moderado riesgo quirúrgico, que han presentado ictus isquémico no incapacitante ó síntomas de Accidente Isquémico Transitorio, incluyendo eventos hemisféricos ó amaurosis fugax, en los últimos 6 meses (pacientes sintomáticos) deberían ser tratados mediante endarterectomía carotídea si la reducción de la luz de la carótida interna ipsilateral es mayor del 70% documentada mediante estudios diagnósticos no invasivos (*Nivel de evidencia: A*) ó mayor del 50% documentada mediante arteriografía (*Nivel de evidencia: B*) mientras el riesgo esperado perioperatorio de ictus o mortalidad sea inferior al 6%
2. El stenting carotídeo es una alternativa a la endarterectomía carotídea en pacientes sintomáticos con bajo ó moderado riesgo de complicaciones asociadas con la intervención endovascular si la reducción de la luz de la carótida interna ipsilateral es mayor del 70% documentada mediante estudios diagnósticos no invasivos ó mayor del 50% documentada mediante arteriografía mientras el riesgo esperado perioperatorio de ictus o mortalidad sea inferior al 6% (*Nivel de evidencia: B*).
3. La selección de pacientes asintomáticos para tratamiento quirúrgico debe estar basado en un adecuado análisis de la comorbilidad, esperanza de vida, y otros factores individuales, y debería incluir una discusión sobre los riesgos y beneficios del procedimiento, teniendo en cuenta las preferencias del paciente (*Nivel de evidencia: C*).

Clase IIa

1. Es razonable practicar una endarterectomía carotídea en pacientes asintomáticos con estenosis mayor del 70% de la arteria carótida interna si el riesgo perioperatorio de ictus y muerte es bajo (*Nivel de Evidencia: A*).
2. Es razonable elegir la endarterectomía frente al stenting cuando el tratamiento está indicado en pacientes más añosos, particularmente en aquellos casos con anatomía desfavorable para una intervención endovascular (*Nivel de Evidencia: B*).
3. Es razonable elegir el stenting frente a la endarterectomía cuando el tratamiento está indicado en pacientes con anatomía del cuello desfavorable para cirugía arterial (*Nivel de Evidencia: B*).
4. Cuando el tratamiento esté indicado para pacientes con Accidente Isquémico Transitorio ó Ictus y no existan contraindicaciones para un tratamiento precoz, es razonable la intervención dentro de las 2 primeras semanas desde el evento neurológico frente a demorar la cirugía (*Nivel de Evidencia: B*).

Clase IIb

1. El stenting carotídeo puede ser considerado en pacientes muy seleccionados con estenosis carotídea asintomática (mínimo del 60% por angiografía ó 70% por Eco-Döppler) , pero su eficacia comparada con el mejor tratamiento médico en estos casos no está bien establecida (*Nivel de Evidencia: B*).

2. En pacientes con estenosis carotídeas sintomáticas ó asintomáticas con riesgo alto de complicaciones en relación con las comorbilidades asociadas, la eficacia de la revascularización frente al mejor tratamiento médico no está bien establecida (*Nivel de Evidencia: B*).

Clase III: no beneficio.

1. Excepto en extraordinarias circunstancias, la revascularización carotídea mediante endarterectomía o stenting no está recomendada cuando la estenosis sea menor del 50% (*Nivel de Evidencia: A*).
2. La revascularización carotídea no está indicada en pacientes con oclusión completa de la carótida (*Nivel de Evidencia: C*).
3. La revascularización carotídea no está indicada en pacientes con ictus isquémico incapacitante (*Nivel de Evidencia: C*).

2. LA PLACA CAROTÍDEA VULNERABLE: DEFINICIÓN, PATOGENIA Y DIAGNÓSTICO

2.1 CRITERIOS PARA DEFINIR LA PLACA VULNERABLE

Debido a que la mayoría de infartos agudos de miocardio se deben a la ruptura de una placa que no afectaba significativamente a la luz coronaria antes del acontecimiento⁸², los expertos aceptan ampliamente que la morfología, la composición y el grado de inflamación de una placa coronaria aterosclerótica es más importante que el grado de estenosis luminal. Dos ejemplos descriptivos son la lesión concéntrica y calcificada que muestra una estenosis luminal significativa, pero que es estable por el cierre estabilizante de la calcificación. Por contraste, un ateroma con cubierta fibrosa más pequeño pero inflamado y con un gran núcleo lipídico/necrótico puede romperse y causar una oclusión coronaria mortal inmediata. Esto es completamente extrapolable a los pacientes con placas ateroscleróticas a nivel de la carótida extracerebral.

La placa vulnerable se definió en un primer momento como una lesión coronaria silente no obstructiva que de repente progresaba a una lesión obstructiva y sintomática. La evidencia clínica de esta placa vulnerable fue descrita por Ambrose y Fuster en 1988, cuando identificaron que muchas lesiones involucradas en el desarrollo de infartos agudos de miocardio eran lesiones no obstructivas, con una media de estenosis del 48%⁸³.

Aunque aún sigue debatiéndose la definición exacta del término placa vulnerable, muchos investigadores básicos, científicos clínicos y médicos probablemente estarían de acuerdo en las principales características de una placa que tiende a romperse y que, por tanto, es vulnerable. Según la literatura reciente, incluidos los hallazgos histopatológicos más recientes, cuatro importantes características parecen motivar que una placa aterosclerótica sea vulnerable⁸⁴⁻⁸⁵. Además de un gran núcleo lipídico/necrótico y una fina cubierta fibrosa, la infiltración de macrófagos (es decir, inflamación) y la neovascularización de los vasos vasculares parecen desempeñar un papel significativo en su formación.

Debido a que el término vulnerable se ha extendido a placas que no sólo tienden a romperse, sino que también tienen el riesgo de progresar rápidamente para ser lesiones causales, los investigadores están intentando unificar la terminología y unos criterios mayores y menores para definir la placa vulnerable. Sin embargo, este proceso puede en cierto modo verse diluido por las implicaciones originales del término.

En la tabla 7 se resumen los criterios mayores y menores recomendados por el Center of Vulnerable Plaque Research⁸⁵.

Tabla 7 Criterios para definir la placa vulnerable

Criterios mayores

Inflamación activa (infiltración de monocitos/macrófagos/ linfocitos T)

Fina cubierta con un gran núcleo lipídico

Denudación endotelial con agregación plaquetaria superficial

Placa fisurada

Estenosis mayor del 90%

Criterios menores

Nódulo calcificado superficial

Brillo amarillo

Hemorragia intraplaca

Disfunción endotelial

Remodelación externa (positiva)

2.2 ¿CÓMO LLEGAMOS A LA FORMACIÓN DE UNA PLACA VULNERABLE?

En la patogenia de la aterosclerosis participa una serie compleja de acontecimientos cuyo resultado es la placa aterosclerótica. La lesión de la célula endotelial arterial, que causa una disfunción de la misma, es el primer paso en el proceso. Las células endoteliales activadas atraen plaquetas, monocitos y células musculares lisas (CML) vasculares, que se acumulan y proliferan en la pared arterial. Estos componentes celulares producen una cantidad excesiva de matriz de tejido conjuntivo. El punto final es la formación de una placa fibrosa madura. Los síntomas aparecen cuando las lesiones avanzadas se complican con la rotura de la placa, la hemorragia dentro de la misma, la embolia o la trombosis⁸⁶⁻⁸⁸.

2.2.1 Descripción y estadificación de las lesiones arterioscleróticas

2.2.1.1 Clasificación

Las lesiones de la aterosclerosis se han dividido tradicionalmente en tres categorías. La *estría grasa*, el primer estadio del desarrollo del ateroma, se encuentra en los niños decenios antes del inicio de los síntomas. En una exploración macroscópica, las estrías grasas aparecen como cambios de color al amarillo ligeramente elevados sobre la superficie íntima del vaso, con

frecuencia en forma de puntos ramificados. El estudio histológico muestra que estas lesiones constan de macrófagos llenos de lípidos y de linfocitos T^{89,90}. Estos macrófagos llenos de lípidos, también conocidos como «células espumosas», se acumulan en la íntima de la pared vascular.

El intermedio o *lesión fibrograsa*, el siguiente estadio en el desarrollo de la placa, consta de capas de macrófagos y linfocitos T alternando con capas de CML vasculares. Las células están rodeadas de una matriz de tejido conjuntivo de colágeno, fibras elásticas y proteoglucanos⁹¹.

La *placa fibrosa o complicada* es el estadio avanzado de la aterosclerosis. En este estadio, la placa se proyecta en la luz arterial en un grado que impide el flujo sanguíneo y produce síntomas. Estas lesiones constan de una cápsula fibrosa densa compuesta de tejido conjuntivo y CML vasculares. Cuando las lesiones se estudian con microscopía electrónica se ve que las CML vasculares ocupan un espacio lacunar rodeado de múltiples capas de colágeno denso de membrana basal⁹¹. Por debajo de la cápsula fibrosa hay una capa que contiene CML vasculares y macrófagos junto a un núcleo de restos lipídicos y necróticos. Hay capas adicionales de CML vasculares y tejido conjuntivo por debajo del núcleo. Las lesiones con cápsulas fibrosas densas y espesas tienden a ser estables, mientras que aquellas con cápsulas finas e irregulares tienden a provocar complicaciones como la rotura, la úlcera y la hemorragia de la placa, que pueden causar síntomas agudos.

2.2.1.2 Estadificación

En 1994, la American Heart Association propuso un sistema de estadificación (figura 2) de lesiones ateroscleróticas humanas basado en la composición y estructura histológica de la placa⁸⁹⁻⁹³. Las lesiones de los tipos I y II se consideran lesiones tempranas. Son las únicas lesiones que se encuentran en los niños, pero también pueden aparecer en los adultos.

Las lesiones del tipo I se caracterizan a nivel microscópico por un aumento del número de macrófagos en la íntima y una acumulación de gotitas de lípidos dentro de los mismos para formar células espumosas. Las lesiones del tipo II comprenden las estrías grasas y son las primeras lesiones que se visualizan macroscópicamente. No todas las lesiones del tipo II son estrías grasas; algunas lesiones cumplen los criterios microscópicos de las lesiones del tipo II, pero todavía no son visibles como estrías grasas. Las lesiones del tipo II constan de capas de células espumosas y CML vasculares que contienen lípidos. Además hay mayores números de macrófagos que no contienen lípidos dentro de estas lesiones. También se ven linfocitos T y mastocitos en las lesiones del tipo II. El recambio de las células espumosas, las CML vasculares y las células endoteliales es mayor de lo normal en las lesiones de tipo II. La mayor parte de los lípidos en las lesiones del tipo II están dentro de las células, sobre todo de las células espumosas, pero hay algunas gotitas extracelulares dispersas en algunas lesiones.

Las lesiones del tipo II se subdividen a su vez en las que tienden a progresar (IIa) y las que se resisten a hacerlo (IIb). Las lesiones del tipo IIa, localizadas en zonas de engrosamiento adaptativo de la íntima, contienen más células espumosas y CML vasculares que las lesiones del tipo IIb. El engrosamiento adaptativo de la íntima es el resultado de fuerzas mecánicas que se ejercen sobre la pared arterial, como la fuerza de separación, y aparece en todas las personas sin importar la concentración de lipoproteínas. La aterosclerosis aparece sobre todo en zonas con un engrosamiento adaptativo de la íntima.

Las lesiones del tipo III son intermedias entre las lesiones del tipo II y los ateromas maduros (lesiones del tipo IV). Son similares a las lesiones del tipo II pero contienen cúmulos característicos de gotitas lipídicas extracelulares dispersas entre las capas de CML vasculares. El lípido dentro del cúmulo es el mismo que el lípido extracelular visto en las lesiones del tipo II. Estos cúmulos se localizan por debajo de las capas de macrófagos y células espumosas, rompiendo la capa unida de CML vasculares. La presencia de estos cúmulos lipídicos traduce la progresión de las lesiones del tipo II al tipo III.

Los tipos IV, V y VI son lesiones ateroscleróticas avanzadas. Las lesiones del tipo IV se llaman a veces ateromas. Se caracterizan por una acumulación bien delimitada de lípidos extracelulares dentro de la íntima (lo que se conoce como «núcleo lipídico»). El núcleo lipídico se forma por la confluencia de los cúmulos lipídicos vistos en las lesiones del tipo III. A veces hay partículas de calcio dentro del núcleo lipídico. La zona que hay entre el núcleo lipídico y la

superficie endotelial contiene macrófagos, células espumosas y CML vasculares, junto a linfocitos T y mastocitos dispersos. Las lesiones del tipo IV son con frecuencia excéntricas y provocan un engrosamiento visible de la pared arterial, pero no suelen dar lugar a un estrechamiento significativo de la luz arterial ni producen síntomas.

Las lesiones del tipo V se caracterizan por la formación de tejido conjuntivo fibroso nuevo prominente que forma la cápsula fibrosa. Estas lesiones se subdividen en función de la composición de la cápsula de tejido conjuntivo. Las lesiones del tipo Va constan de un núcleo lipídico, similar al visto en las lesiones del tipo IV, cubierto por una capa fibrosa gruesa compuesta de matriz de tejido conjuntivo extracelular. En las lesiones del tipo Vb, el núcleo lipídico está calcificado. Las lesiones del tipo Vc no tienen un núcleo lipídico y contienen pocos lípidos si es que contienen alguno. Las lesiones del tipo V comienzan generalmente a aparecer en el cuarto decenio de la vida y pueden provocar un estrechamiento significativo de la luz arterial y síntomas.

Las lesiones del tipo VI se conocen como lesiones complicadas. Son responsables de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad de la aterosclerosis. Las lesiones del tipo VI aparecen cuando se rompe la superficie íntima de la lesión del tipo IV o V, como por una úlcera o una hemorragia en el interior de una placa. Las lesiones del tipo VI pueden ser origen de émbolos o pueden causar una trombosis arterial.

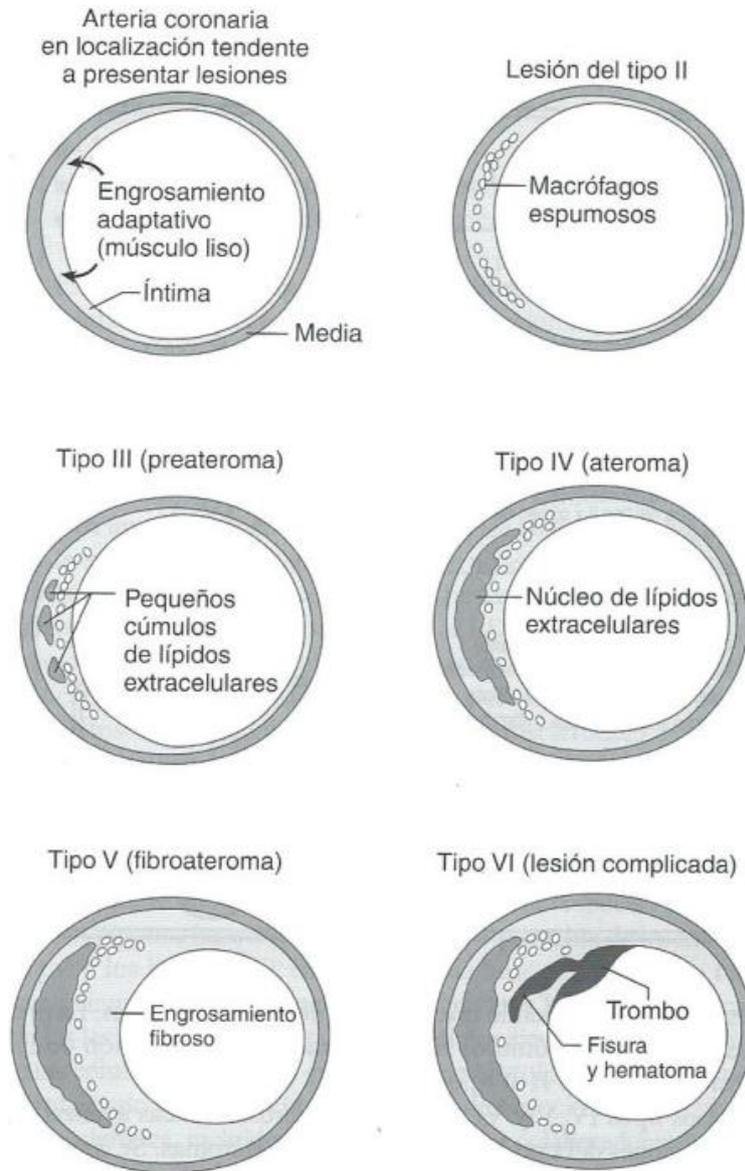


Figura 8. Dibujos de cortes transversales de arterias coronarias que muestran la forma de las lesiones desde el engrosamiento adaptativo normal (en las localizaciones que tienden a presentar lesiones) a las lesiones ateroscleróticas del tipo VI (Tomado de Stara HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al: a definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. Circulation 92:1355-1374, 1995).

2.2.2 Elementos celulares implicados en la placa vulnerable

Las células endoteliales, los macrófagos, los linfocitos T, las CML vasculares y las plaquetas forman el componente celular de la placa aterosclerótica⁹⁰. La interacción de estas células entre sí está controlada por la producción y liberación de diversas sustancias quimiotácticas, moléculas de adhesión, sustancias vasoactivas, factores de crecimiento y citocinas. Una vez activadas, estas células proliferan y producen la matriz de tejido conjuntivo que forma el componente fibroso de la placa aterosclerótica.

Células endoteliales

La teoría de la respuesta a la lesión propone que la disfunción de la célula endotelial es el acontecimiento inicial en la cascada que conduce a la formación de una placa aterosclerótica, lo que otorga a la célula endotelial una función central en la aterogenia. La célula endotelial tiene muchas funciones fisiológicas. Las células endoteliales actúan como una superficie no adherente para las plaquetas y los leucocitos. El endotelio es una superficie no trombógena y desempeña una función importante en la modulación del sistema de la coagulación. El endotelio actúa como una barrera de permeabilidad, controlando el flujo de líquidos y moléculas entre el plasma y la pared arterial. El tono vascular está modulado por la producción y liberación de óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂), endotelina y angiotensina II por el endotelio. Las

células endoteliales producen y secretan numerosos factores de crecimiento y citocinas. Hay una oxidación de las lipoproteínas, como la lipoproteína de densidad baja (LDL), en el endotelio. Las anomalías en una o más de estas funciones endoteliales aparecen pronto en la aterogenia^{86,91}.

Mientras que la disfunción endotelial es característica desde el principio de la aterogenia, la rotura endotelial no lo es. Las lesiones ateroscleróticas tempranas tienden a aparecer en zonas donde el endotelio está intacto⁸⁶. Aunque el endotelio mantiene una integridad estructural normal, se ven anomalías en la permeabilidad del endotelio desde muy pronto. Una manifestación de esta anomalía en la permeabilidad es el transporte de lipoproteínas a través del endotelio. La LDL es oxidada por las células endoteliales. La LDL oxidada se acumula en el espacio subendotelial de la íntima⁹⁴. La LDL oxidada tiene varios efectos perjudiciales, como el estímulo de la producción de sustancias quimiotácticas y factores de crecimiento. Además, la LDL oxidada tiene un efecto adverso sobre el metabolismo del NO, lo que provoca una vasoconstricción anormal y la adhesión y agregación de las plaquetas.

La formación endotelial de glucoproteínas que se adhieren a la superficie de las células, como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-I), la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM- 1) y la molécula de adhesión plaqueta-célula endotelial (PECAM), se ve desde el principio de la aterogenia⁹⁵. Estas moléculas inician el contacto y adherencia de los linfocitos, los monocitos y las plaquetas a la superficie endotelial⁹⁶. Cuando se activa, el endotelio produce muchas citocinas y factores de crecimiento, incluidos el factor de crecimiento

derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento básico del fibroblasto (FGF), el factor de crecimiento transformante 3 (TGF- β 3), el factor de crecimiento parecido a la insulina I (IGF-I) y la interleucina 1 (IL-1)⁹¹. Estas sustancias atraen y estimulan la proliferación de CML vasculares y macrófagos. Las células endoteliales activadas producen cantidades anormales de colágeno y matriz de tejido conjuntivo, lo que contribuye a la proliferación fibrosa vista en la aterogenia.

Macrófagos

Se encuentran macrófagos en todas las lesiones ateroscleróticas, pero son más prominentes en las primeras fases de la enfermedad. Su función normal es la de limpiador, presentando antígenos a los linfocitos T. El macrófago es la principal célula mediadora de la aterogenia. Los monocitos son atraídos por moléculas de adhesión y por factores quimiotácticos producidos por las células endoteliales. Los monocitos emigran al espacio subendotelial y se convierten en macrófagos. Al principio de la aterogenia estas células captan la LDL oxidada y se convierten en células espumosas. Las células espumosas son simplemente macrófagos llenos de lípidos; están presentes de modo característico en las lesiones tempranas de la aterosclerosis. La LDL oxidada lesiona la célula endotelial y es uno de los principales mediadores de la aterogenia.

La captación de LDL oxidadas estimula en el macrófago la producción de factores de crecimiento y citocinas. Estas estimulan a su vez a las células

endoteliales para producir moléculas de adhesión y factores quimiotácticos, que atraen a más monocitos en un asa de retroalimentación positiva. Una vez activados, los macrófagos producen diversos factores de crecimiento y sustancias quimiotácticas. Las sustancias que sabemos producen los macrófagos son⁹¹⁻⁹⁸:

- Factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF).
- CSF de granulocitos-monocitos (GM-CSF).
- Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
- FGF básico.
- TGF- α .
- TGF- β .
- PDGF.
- Factor de crecimiento de la célula endotelial vascular (VEGF).
- Proteína quimiotáctica del monocito 1 (MCP- 1).

Estas sustancias atraen más monocitos y CML vasculares y estimulan la proliferación de las células endoteliales, los monocitos y las CML vasculares.

Linfocitos T

Los linfocitos T están presentes en todas las lesiones ateroscleróticas en un gran número. Su función precisa en la aterogenia no se ha determinado completamente. Aunque no se ha ligado claramente ningún antígeno o

anticuerpo específico a la aterogenia, se han identificado autoanticuerpos frente a la LDL oxidada en los seres humanos. Parece haber una correlación entre los títulos de estos anticuerpos y la progresión de la aterosclerosis. Se sabe que los linfocitos T se adhieren a las lesiones ateroscleróticas y producen sustancias quimiotácticas y citocinas. Los linfocitos T activados producen el factor de necrosis tumoral alfa(TNF- α), el interferón α (IFN- α), el GM-CSF y la IL-27. Estas sustancias atraen y activan a macrófagos y CML vasculares.

La idea de que la aterogenia puede ser una respuesta inmunitaria se propuso hace más de 30 años. La implicación de los macrófagos y los linfocitos T en la aterogenia hace pensar en una respuesta inmunitaria e inflamatoria.

Los linfocitos T que se encuentran en las lesiones ateroscleróticas son policlonales, lo que indica que estas células no aparecen en respuesta a un solo antígeno. Se han identificado varias subclases diferentes de linfocitos T en la placa aterosclerótica, incluidos los CD4 (linfocitos colaboradores-inductores) y CD8 (linfocitos T citotóxicos)⁹⁹. Existen varias indicaciones de que los linfocitos T presentes en la placa aterosclerótica son linfocitos T activados. Se encuentran concentraciones elevadas de receptores de la IL-2 en los linfocitos T y se han visto concentraciones altas de IFN- α en la placa aterosclerótica. Los receptores de la IL-2 son marcadores que indican la activación de los linfocitos T y los linfocitos T activados producen y secretan IFN- α ¹⁰⁰.

La aterosclerosis coronaria acelerada es una variante especial de la aterosclerosis que aparece y progresa rápidamente en los corazones trasplantados, lo que indica una causa inmunitaria. Las lesiones vistas en los corazones trasplantados afectan a todo el árbol coronario y son de naturaleza

concéntrica en lugar de excéntrica. Estas lesiones contienen todos los elementos celulares característicos de la aterosclerosis, pero tienen un número más alto de linfocitos T y macrófagos que la lesión aterosclerótica típica¹⁰¹. La progresión acelerada de estas lesiones en los corazones que muestran un rechazo crónico indica que el sistema inmunitario puede intervenir en la progresión de la aterosclerosis.

La activación del sistema del complemento puede intervenir en la iniciación de la aterosclerosis y en la aceleración de la enfermedad existente. La activación del complemento puede tener lugar por la vía clásica, con el depósito de inmunocomplejos en la pared arterial, o por la unión de anticuerpos específicos a los antígenos que se encuentran en el tejido vascular. También puede producirse la activación independiente del anticuerpo a través de la vía alternativa. Las partículas de colesterol son potentes activadores del sistema del complemento¹⁰². La activación del sistema del complemento da lugar a la producción de moléculas proinflamatorias y al complejo terminal de ataque de la membrana (MAC). Las moléculas proinflamatorias, como C5a y C3a, aumentan la permeabilidad vascular, son quimiotácticas y activadoras de los leucocitos y dan lugar a la expresión de moléculas de adhesión. El MAC se ha identificado en lesiones ateroscleróticas, sobre todo en la placa fibrosa¹⁰³.

Se sabe que el MAC aumenta la producción y secreción de muchas citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión, incluidas las siguientes:

- FGF básico.
- PDGR.

- MCP-I.
- Selectina R.
- ICAM-I.
- TNF- α .
- IL-8.

Además, el MAC puede estimular la producción de citocinas y factores de crecimiento por las CML y las células endoteliales⁹⁹. La activación del complemento contribuye a la estimulación de la respuesta inflamatoria, el reclutamiento y la activación de los leucocitos y la proliferación y activación de las CML vasculares y de las células endoteliales.

Células musculares lisas vasculares

Las CML vasculares se localizan normalmente en la media y son un componente importante de la pared arterial. Su principal función es mantener el tono vascular. A medida que los seres humanos envejecen, la íntima se hace más gruesa y se encuentran CML vasculares dentro de esta capa. Las células tienden a acumularse en ciertas áreas, y es en la íntima donde se desarrollan las lesiones ateroscleróticas. La migración de las CML vasculares a la íntima está controlada por la liberación de varias sustancias quimiotácticas de las células endoteliales, las plaquetas, los macrófagos y otras CML vasculares. Estas células responden a más de 20 factores de crecimiento diferentes¹⁰⁴. Las CML vasculares en proliferación forman una parte significativa de la placa

aterosclerótica y contribuyen a estrechar la luz vascular a través de las lesiones del tipo V.

Hay dos tipos diferentes de CML vasculares¹⁰⁵. En el estado contráctil, las células tienen más miofilamentos contráctiles en su citosol y son muy reactivas a las sustancias que causan vasoconstricción o vasodilatación. Cuando se las estimula con diversas citocinas y factores de crecimiento, las CML vasculares se transforman en el fenotipo sintético. En el estado sintético tienen menos miofilamentos pero un retículo endoplásmico rugoso y un complejo de Golgi bien desarrollados. Estas células están dotadas para producir grandes cantidades de proteínas. En el estado sintético, las CML vasculares expresan genes para la producción de varios factores de crecimiento y citocinas, así como matriz extracelular. Estas sustancias son quimiotácticas para otras CML vasculares, estimulan la proliferación celular e inducen el cambio del fenotipo contráctil al sintético. Las CML vasculares cultivadas muestran un cambio rápido desde el estado contráctil al sintético. Cuando se las estimula, las CML vasculares en el estado sintético producen cantidades excesivas de matriz extracelular, que contribuyen al volumen de la placa invadiendo la luz del vaso.

Plaquetas

La adherencia y agregación de las plaquetas sobre la superficie endotelial tiene lugar en una fase relativamente temprana del desarrollo de la aterosclerosis. A medida que las lesiones progresan, los trombos plaquetarios se hacen más frecuentes, sobre todo en los puntos de ramificación. Las

lesiones ateroscleróticas avanzadas son susceptibles a la trombosis o sirven de nido para émbolos plaquetarios, lo que da lugar a complicaciones isquémicas graves. La trombosis suele ser el resultado de la adherencia plaquetaria a superficies endoteliales ulceradas o irregulares. Hay pruebas que indican que las plaquetas pueden participar en la estimulación de la progresión de las lesiones ateroscleróticas. Se sabe que las plaquetas producen y secretan varios factores de crecimiento y sustancias vasoactivas, como las siguientes⁹¹:

- PDGE.
- TGF- α .
- TGF- β .
- EGF.
- IGF-I.
- Tromboxano A₂.
- Serotonina.
- Selectina P.

Estas sustancias son importantes en el reclutamiento y estimulación de la proliferación de los leucocitos y las CML vasculares. En los animales, las plaquetas desempeñan una función importante en la progresión a la aterosclerosis. Los conejos con una trombocitopenia provocada tienen menos lesiones ateroscleróticas que los animales con plaquetas normales¹⁰⁶. Al contrario que los animales normales, los cerdos con una síntesis anormal del

factor de von Willebrand son resistentes a la aparición de la aterosclerosis cuando toman dietas ricas en colesterol¹⁰⁷.

FACTORES DE CRECIMIENTO

La diferenciación y proliferación celular están influidas por los factores de crecimiento peptídicos¹⁰⁸. Estas moléculas peptídicas son importantes para mantener el desarrollo y crecimiento normales de las células animales; además, intervienen de forma importante en los estados morbosos. La función de los factores de crecimiento en el desarrollo de la aterosclerosis y la hiperplasia de la íntima tiene gran interés para nosotros, como médicos que atendemos a pacientes con una enfermedad arterial periférica. Los factores de crecimiento como el PDGF, el FGF, la insulina, el IGF- I, el TGF- α y el TGF- β desempeñan funciones importantes en el control de la progresión de las células en el ciclo celular¹⁰⁹. Además se ha visto que diversos factores de crecimiento influyen en la motilidad de las células, sobre todo de las CML vasculares¹¹⁰.

Los factores de crecimiento son mitógenos que ejercen sus efectos a través de los receptores localizados en la membrana celular. La interacción de un factor de crecimiento con su receptor específico desata una serie de reacciones químicas dentro de la célula que conducen finalmente a la acción específica del factor de crecimiento¹⁰⁹. Esta acción puede ser la diferenciación¹⁰⁸, la proliferación¹¹¹ o la quimiotaxis¹¹⁰. Puede encontrarse una mayor formación y secreción de factores de crecimiento y un aumento de sus receptores en estados morbosos, como la aterosclerosis y la hiperplasia de la íntima¹¹². En la

hiperplasia de la íntima inducida por lesiones hay una producción local de factores de crecimiento. Estos factores de crecimiento pueden secretarlos las células endoteliales o las CML vasculares. Además, los macrófagos y las plaquetas, que se unen al endotelio lesionado, también secretan estos factores¹¹³. La interacción de estos factores con sus receptores en las CML vasculares de la íntima y de la media estimula la proliferación y migración de estas células a través de la lámina elástica interna de la pared arterial y su acumulación en la capa subendotelial¹¹⁴. La progresión de tales lesiones conduce al estrechamiento u oclusión de la luz arterial, con la isquemia resultante del órgano irrigado por la arteria afectada.

2.3 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS PARA LA DETECCIÓN DE LA PLACA VULNERABLE

En la práctica diaria nos enfrentamos con el dilema de decidir si se deben tratar las lesiones carotídeas vulnerables y no estenóticas de forma invasiva o conservadora y, sobre todo, si se dispone de técnicas de imagen y directrices basadas en la evidencia para ayudar a identificar la placa vulnerable y tomar la decisión terapéutica. En contraste con este escenario se encuentra la estenosis de alto grado (> 70%), que también es uno de los criterios mayores recomendados, para el que los cirujanos vasculares sólo necesitan una ecografía y Angioresonancia (según grupos) para decidir el tratamiento invasivo inmediato en los pacientes sintomáticos. Sin embargo, en la práctica diaria estamos más preocupados por el ateroma con una fina cubierta fibrosa y con un gran núcleo lipídico que no alcanza ni el estado de lesión culpable ni un grado de estenosis significativo (estenosis de la luz del 40-60%). Actualmente, no existen directrices que recomienden un tratamiento definido, porque no se dispone de los resultados de estudios aleatorios, prospectivos adecuados. Además, no están claras qué herramientas de imagen necesitan los médicos para distinguir con seguridad entre placas vulnerables y placas estables.

Existen actualmente disponibles una serie de pruebas de imagen invasivas y no invasivas, con respecto a su capacidad y potencial para obtener imágenes de tantos criterios de placas vulnerables como sea posible. Aunque se dispone de varias técnicas de imagen invasivas y no invasivas más antiguas y más

nuevas, ninguna es capaz de identificar las principales características de una placa vulnerable. No existe documentación sobre la ruptura de una placa; una placa vulnerable sólo puede verse si se rompe o acaba siendo la lesión culpable o se observa el resultado final de la ruptura de la placa.

Las pruebas de imagen de las que hablamos son las siguientes:

Invasivas

Angiografía

Angioscopia

Ecografía intravascular

Histología virtual basada en la ecografía intravascular

Tomografía de coherencia óptica

Palpografía basada en la ecografía intravascular

RM intravascular

Espectroscopia de infrarrojo cercano y termografía intravascular

No invasivas

RM

TC multicorte / TC con haz de electrones

Técnica de imagen molecular → **PET / TC** ; PET / RM

2.3.1 Técnicas de imagen molecular

A diferencia de los métodos más orientados morfoanatómicamente, el objetivo de la técnica de imagen molecular es obtener imágenes de las propiedades biológicas de las placas ateroscleróticas in vivo¹¹⁵. Los objetivos potenciales de las técnicas de imagen molecular son los macrófagos, el metabolismo de la 18-fluorodesoxiglucosa (¹⁸FDG) y la actividad de proteasas y mieloperoxidasas. Como uno de los principales factores de la inflamación de la pared vascular, los macrófagos pueden visualizarse por RM con o sin fluorescencia de infrarrojo cercano concomitante (NIRF) utilizando nanopartículas magnéticas (MNP) con recubrimiento de hidratos de carbono, que sufren una endocitosis por los macrófagos^{116,117}. Los posibles avances técnicos, como los catéteres de NIRF intravasculares y las mejores MNP, podrán traducirse en aplicaciones en las arterias carótidas. Sin embargo, debe considerarse que actualmente esta técnica es experimental.

En combinación con la TC o la RM, la tomografía con emisión de positrones (PET) y la ¹⁸FDG es otra opción para visualizar procesos inflamatorios en la placa, porque compite con la glucosa por la captación en las células metabólicamente activas (p. ej. macrófagos). En un reciente estudio, la FDG-PET combinada con RM de alta resolución pudo evaluar el grado de inflamación en placas estenóticas y no estenóticas en arterias carótidas de pacientes con un accidente isquémico transitorio reciente¹¹⁹.

La mayor actividad de las proteasas (p. ej., catepsina B) como marcador de aterosclerosis y causa potencial de ruptura de la placa por degradación de la matriz extracelular se ha visualizado por tomografía no invasiva mediada por fluorescencia corregistrada con RM en ratones doble knockout a apo E y apoE/sintasa de óxido nítrico endotelial alimentados con dieta occidental^{119,120}. Asimismo, la actividad de las metaloproteinasas de la matriz se ha visualizado con TC por emisión de fotón único (SPECT) en placas carótidas de ratones apo E - / - . Debido a las mejoras continuas de estas técnicas de imagen (y combinaciones con TC) y de los agentes, estas técnicas tienen el potencial de identificar una placa carotídea inflamada in vivo.

Actualmente se están desarrollando métodos similares para visualizar mieloperoxidasas, lipoproteínas, apoptosis y angiogénesis. Todos tienen en común la capacidad de identificar un criterio mayor (inflamación activa) y, combinadas con RM o TC, quizás otros criterios.

2.3.2 La prueba de imagen ideal (perfecta)

Desde el punto de vista del paciente, la técnica de imagen ideal para evaluar una placa vulnerable no debería ser invasiva, sino capaz de visualizar con fiabilidad las principales características de la placa, como una fina cubierta fibrosa, el núcleo lipídico/necrótico, marcadores de inflamación, como la acumulación de macrófagos y la neovascularización de vasos

vasculares/hemorragia intraplaca. Potencialmente, también debería tener la capacidad de obtener imágenes de las mismas características en las lesiones con endoprótesis durante el seguimiento. Sin embargo, sólo los métodos invasivos, con catéteres basados en una plataforma EIV, con o sin expansiones, como histología virtual o palpografía, actualmente permiten visualizar un número satisfactorio de criterios de la placa vulnerable. Por tanto, entre los métodos invasivos, la herramienta perfecta podría ser una plataforma basada en la EIV de alta resolución combinada con histología virtual y características como la OCT y la palpografía para evaluar la inflamación y la tensión tisular local. Con el reciente desarrollo de la EIV de alta resolución combinada con inyecciones de contraste, incluso será fácil evaluar la neovascularización de los vasos vasculares en el futuro¹²¹. Idealmente, esta prueba de imagen invasiva debería tener todas las características necesarias integradas en un único catéter.

Entre los métodos no invasivos, sería necesario combinar una técnica de imagen molecular, para evaluar la inflamación de la pared vascular, con RM o TC, para realizar evaluaciones morfológicas que incluyeran la mayoría de criterios de una placa vulnerable. Los estudios concluyen que la RM debería ser la principal parte de esa herramienta combinada para poder visualizar el núcleo lipídico, con una fina cubierta fibrosa y hemorragia intraplaca, además de otras mediciones dimensionales.

En conclusión, aunque actualmente no existe la prueba de imagen ideal, se dispone de muchas entre las que escoger (tabla 7B) ¹²²⁻¹³⁴. En presencia de unos costes sanitarios crecientes, los futuros estudios tendrán que determinar en qué modalidades de imagen concentrarse, por lo menos para utilizarlas extensamente en la medicina cardiovascular diaria.

Los futuros estudios prospectivos deberán mostrar si la visualización de otras características de la placa como inflamación, tensión tisular y vascularización, ayudará a identificar antes la placa vulnerable, pero también qué características al final justificarán un tratamiento precoz, preventivo, diseñado específicamente, local o sistémico de una placa vulnerable que no ha producido aún una estenosis luminal significativa. Según estos resultados, podría determinarse la herramienta ideal o la combinación de herramientas para obtener imágenes de la placa vulnerable.

Tabla 7b Técnicas de imagen disponibles para la detección de las placas vulnerables

Lesión característica	Técnicas de imagen disponibles
Inflamación/Invasión de macrófagos	Inv: OCT, Imagen-Mol, termografía, RMIV No inv: RM
Cubierta fina / núcleo lipídico	Inv: EIV-HV, OCT, palpografía, RMIV, espectroscopia No inv: RM, TC
Erosión +/- trombo	Inv: EIV-HV, OCT, angioscopia No inv: RM
Fisura +/- trombo	Inv: EIV-HV, OCT, angioscopia No inv: RM
Estenosis luminal >90%	Inv: angio, EIV-HV No inv: RM, TC
Aspecto amarillo	Inv: angioscopia
Hemorragia	Inv: EIV-HV, espectroscopia-NIR, RMIV No inv: RM
Disfunción endotelial	Inv: angio (con doppler intravascular
Remodelación positiva	Inv: EIV-HV No inv: TC, RM

Angio: angiografía coronaria; angioscopia: angioscopia coronaria; EIV-HV: ecografía intravascular ± histología virtual; espectroscopia-NIR: espectroscopia de infrarrojo cercano; Imagen-Mol: técnica de imagen molecular; inv: invasiva; no inv: no invasiva; OCT: tomografía de coherencia óptica; RMIV: resonancia magnética intravascular.

3. CONCEPTOS BÁSICOS DEL ^{18}F -FDG PET-CT

La tomografía por emisión de positrones (PET, Positron Emission Tomography) es una técnica diagnóstica de Medicina Nuclear (imágenes moleculares), no invasiva, capaz de estudiar el cuerpo entero, y que permite, mediante la administración de diversos radiofármacos emisores de positrones, la adquisición de imágenes que representan actividad metabólica.

Sus inicios se sitúan desde la década de 1960, y en ella se aplica al paciente un trazador llamado radiofármaco que es la unión de un fármaco o de una sustancia fisiológica con farmacocinética y farmacodinamia conocidas con un átomo radiactivo emisor de positrones. Por una parte, el fármaco presenta una biodistribución conocida y, por otra, el átomo emisor de positrones indica la localización de este fármaco, previo rastreo en una cámara PET¹³⁵⁻¹³⁷. Debido a que el sistema PET carece de una referencia anatómica que determine la localización exacta de estas anomalías, en 1994 el grupo de Townsend y colaboradores empiezan a trabajar en la fusión del sistema a un sistema de tomografía computarizada (CT)¹³⁸. Este nuevo concepto de diagnóstico, ya desarrollado en 1998, es llamado PET/CT y fusiona los dos sistemas en un equipo; los estudios se realizan de manera casi simultánea y se obtiene una muy sensible determinación de la actividad del radiofármaco con el PET, mientras se tiene un marco de referencia anatómica con la TC, la cual además es un verdadero complemento diagnóstico del PET cuando se trata de un sistema de tomografía computarizada multicorte (CTM)¹³⁹.

Antes de describir las características de los estudios PET/CT se deben revisar ciertos aspectos que pueden llegar a alterar de alguna manera el resultado y la interpretación de las imágenes como las bases físicas y el propio funcionamiento del sistema, el metabolismo celular y su relación con el metabolismo del radiofármaco ^{18}F -FDG, su distribución normal en el cuerpo humano, y la técnica de adquisición del estudio y la metodología que usa el sistema PET para cuantificar los estados metabólicos tisulares.

3.1 MECANISMO DE ACCIÓN Y METABOLISMO DE LA FLUORODESOXIGLUCOSA

En la actualidad, el radiofármaco más ampliamente utilizado es la ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG, o FDG), un análogo de la glucosa marcado con Flúor-18, un emisor de positrones con un período de semidesintegración de 110 minutos, en el que se sustituye el grupo hidroxilo del carbono 2 de la glucosa por un átomo de ^{18}F .

Después de ser inyectada la FDG en el paciente, un escáner de PET puede formar imágenes de la distribución de la FDG a lo largo del cuerpo.

Warburg, ya en 1931¹⁴⁰ demostró un incremento de la tasa de glucólisis y de las proteínas de membrana transportadoras de glucosa (GLUT 1 - GLUT 7), asociadas a un aumento del metabolismo de las células tumorales. Este aumento del metabolismo glucídico y de la captación de glucosa constituyen el fundamento bioquímico de la utilización de la ^{18}F -FDG para la realización del examen PET.

En la década de 1970, Tatsuo Ido del Brookhaven National Laboratory fue el primero en describir la síntesis de ^{18}F -FDG. El componente fue administrado primeramente a dos voluntarios sanos y normales por Abass Alavi en agosto de 1976, en la Universidad de Pensilvania. Las imágenes obtenidas del cerebro mediante un escáner nuclear ordinario (no por PET) mostraron la concentración de FDG en este órgano.

Mecanismo de acción de la FDG

La FDG, como análogo de la glucosa, es incorporado principalmente por aquellas células con elevadas tasas de consumo de glucosa, como el cerebro, el riñón y las células cancerígenas ó inflamatorias, donde la fosforilación de la misma impide que sea liberada al medio. Las células metabólicamente activas presentan un aumento en la expresión de proteínas transportadoras de glucosa, que introducen la FDG en el interior de las células, donde es fosforilada pasando a ^{18}F -FDG-6-fosfato. La ^{18}F -FDG-6-fosfato es "atrapada" en el citoplasma, dado que la enzima Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa no tiene acción sobre esta variante de glucosa, deteniéndose en este estadio el metabolismo de la glucosa fluorada. Este hecho, y la sobreexpresión de las proteínas transportadoras GLUT, posibilitan que la FDG se acumule en el interior de la célula y exista una mayor concentración del trazador en las células metabólicamente activas en relación al tejido normal, lo que proporciona una alta relación de contraste (figura 9) .

Mientras la radiactividad de la FDG permanezca, la molécula no podrá ser degradada o utilizada en ninguna ruta metabólica, a causa del flúor radiactivo en la posición 2 de la molécula. Sin embargo, a medida que la radiactividad vaya decayendo, el flúor se convertirá en ^{18}O , el cual podrá captar un catión de H^+ , y así convertirse en glucosa-6-fosfato, marcada con un oxígeno pesado (oxígeno-18) totalmente inocuo en la posición 2, que podrá ser metabolizada normalmente por cualquiera de las rutas ordinarias utilizadas por la glucosa.

La detección del metabolismo de la FDG mediante equipos PET o PET/TC permite obtener imágenes tomográficas y cuantificar parámetros fisiológicos.

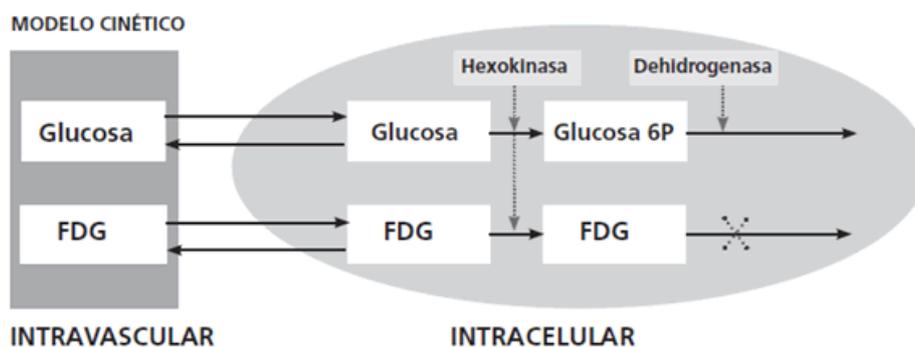


Figura 9 Metabolismo de la fluorodesoxiglucosa¹⁴².

3.2 FÍSICA DE DETECCIÓN DEL PET

Los átomos radiactivos que liberan positrones chocan por atracción de cargas con electrones de orbitales de átomos cercanos con un aniquilamiento resultante de ambas partículas; es decir, desaparece la masa y se crean dos fotones de energía que son proyectados en direcciones opuestas con 180° de diferencia uno del otro y que son detectados por unos elementos localizados alrededor del Gantry del equipo PET o PET/CT llamados cristales de centelleo.

Son necesarios millones de pares de fotones (o eventos coincidentes) para formar una imagen. Estos eventos de centelleo provienen de diferentes ángulos del cuerpo donde se encuentra el isótopo, y al sumar estos eventos y luego reconstruirlos en tres dimensiones de cortes tomográficos de PET: axial, coronal y sagital, se obtiene la imagen (figura 10) ¹⁴¹⁻¹⁴²

Inconvenientes técnicos de la detección PET

Los tejidos del cuerpo pueden retrasar la llegada de uno de los dos fotones a los cristales, a esto se le llama atenuación de tejidos y puede producir la pérdida de hasta 50% de la información y disminuir la calidad de la imagen. Los equipos PET utilizan una fuente externa de radiación con germanio 68 y un sistema llamado emisión-transmisión con el cual se corrige esta atenuación de tejidos. Sin embargo, con este procedimiento se aumenta al doble el tiempo de

la adquisición del estudio, 40 a 50 minutos, si se compara con el estudio realizado en un equipo PET/CT, donde el sistema de corrección de atenuación de tejidos está basado sobre CTM, que se realiza en tiempos muy cortos (menos de 30 segundos el cuerpo total) y que calcula y corrige automáticamente la atenuación de tejidos con disminución del tiempo de rastreo corporal total a menos de 20 minutos ¹⁴³

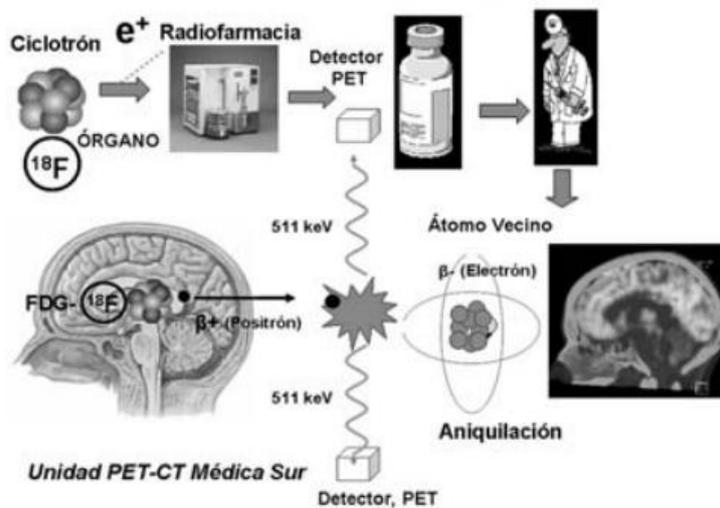


Figura 10 Representación esquemática del proceso PET-CT

3.3 IMÁGENES MULTIMODALES (FUSIÓN PET-CT)

Con el advenimiento del siglo XXI, hemos asistido a la proliferación de las imágenes moleculares con sustrato anatómico. El PET original ha sido sustituido casi en su totalidad por equipos híbridos que integran el PET con la Tomografía Computarizada (PET/CT ó PET/TC), y que producen imágenes anátomo-metabólicas, ayudando a mejorar la detectabilidad y localización de estructuras. El déficit de resolución anatómica, que es intrínseco de las imágenes de medicina nuclear, y la falta de aporte y caracterización funcional y metabólica de las imágenes anatómicas se vieron superados espectacularmente con la utilización de imágenes de fusión. Las imágenes de fusión PET/TC también ayudan a diferenciar estructuras normales de patológicas, y mejoran el planeamiento terapéutico y el seguimiento.

En 1991, Pisani y colaboradores describieron el primer sistema para sobreponer imágenes gammagráficas con imágenes de CT¹⁴⁴. Se usaron marcas físicas externas para alinear una imagen con otra. Se obtuvo así una mejor idea de la morfología en estudios gammagráficos y de PET. Esta sobreposición de imágenes se llevaba a cabo con estudios adquiridos en tiempos, procedimientos, matrices, personal y equipos diferentes, que producía los errores diagnósticos por errores de corrección. Con la creación del primer

equipo SPECT/CT (equipo de Medicina Nuclear con CT donde el CT sólo servía de referencia anatómica), se abren las bases para el desarrollo del PET/CT. En el estudio PET/CT se realiza primero el topograma (determinación del área a ser rastreada), después se adquiere el CT cuya duración en un equipo multicorte puede ser de 15 segundos y enseguida se realiza el rastreo PET que puede tardar entre 12 a 40 minutos y depende del peso, estatura del paciente y del equipo. En ocasiones, o de acuerdo con el protocolo de cada centro, se aplica contraste IV para la CT. En algunos pacientes y en ocasiones especiales se aplicarán diuréticos, se colocarán marcas anatómicas o se realizarán rastreos tardíos en un área específica, a fin de diferenciar áreas de concentración anormal de orina o establecer diferencias de concentraciones tempranas y tardías en casos de dudas de procesos inflamatorios asociados¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Una vez terminado los dos rastreos, la computadora del PET/CT fusiona los dos rastreos, obteniendo en cuestión de minutos imágenes sobrepuestas que pueden reconstruirse en forma multiplanar, con el propósito de localizar la patología en estudio. Las ventajas de esta fusión es permitir la realización de dos estudios en un mismo tiempo; limitando el error por movimiento se obtiene una verdadera fusión intrínseca de imágenes, sin error humano porque el proceso no depende de un operador, con una verdadera integración de imágenes morfológicas y metabólicas. El rastreo inicial con CT del cuerpo completo en fase simple permite la corrección de atenuación de tejidos de manera rápida y exacta. En un solo procedimiento al paciente, se asocian

técnicas de imagen que incrementan la sensibilidad y exactitud diagnósticas y se integran diferentes disciplinas en el diagnóstico: medicina nuclear, radiología, oncología, radioterapia, neurología, cardiología, etc.¹⁴⁸

Distribución normal de ¹⁸F-FDG en el cuerpo

En un PET del cuerpo completo realizado entre una y dos horas después de la administración endovenosa de ¹⁸F-FDG, el cerebro, corazón, y tracto urinario son los sitios más prominentes de acumulación del radiofármaco (figura 11). El cerebro, un usuario obligado de glucosa, tiene siempre prioridad relativa al resto del cuerpo. Tanto la sustancia gris supratentorial como infratentorial captan con avidez ¹⁸F-FDG, y su nivel de captación se encuentra en el rango típico de las neoplasias con captación de ¹⁸F-FDG. El miocardio tiene una captación de ¹⁸F-FDG similar en el estado posprandial, pero con un ayuno lo suficientemente largo (típicamente más de 12 horas), el metabolismo del miocardio cambia al consumo de ácidos grasos como fuente de energía, y la captación miocárdica se vuelve en gran parte indistinguible de la actividad del radiofármaco en sangre. La ¹⁸F-FDG tiene una ruta de eliminación urinaria, y en ausencia de una hidratación agresiva, diuréticos y cateterización urinaria, está presente en la vejiga y en grados variables en el tracto urinario superior. En cualquier parte del cuerpo, la actividad del radiofármaco se distribuye en niveles bajos en estructuras anatómicas reconocibles en imágenes corregidas para atenuación (figura 12). El lecho vascular de los grandes vasos mediastinales y cardiacos es indistinguible en comparación con la captación muy baja de los pulmones. El hígado y el bazo están asociados con una

actividad de ^{18}F -FDG ligeramente más alta que el lecho vascular, y son identificados en forma confiable en el abdomen, como también son fácilmente identificables los riñones. El páncreas normalmente no es detectado. Los intestinos se observan en grados variables, como sucede con el estómago, debido a un nivel muy amplio de captación de ^{18}F -FDG en el tubo digestivo. La médula ósea normalmente se asocia con captación de ^{18}F -FDG en niveles ligeramente más altos que la actividad sanguínea, los cuerpos vertebrales son identificados continuamente, así como otras estructuras esqueléticas que contienen médula ósea como la pelvis, cadera y esternón. El tejido linfático en el cuello que está asociado con las amígdalas palatinas se muestra de forma constante ávido de ^{18}F -FDG y típicamente es visible con claridad. La actividad de ^{18}F -FDG en el cuello asociada con la musculatura laríngea o el tejido tiroideo es observada frecuentemente. El tejido glandular de la mama se asocia con niveles de baja captación, ligeramente mayores que el del lecho sanguíneo del mediastino en mujeres jóvenes.

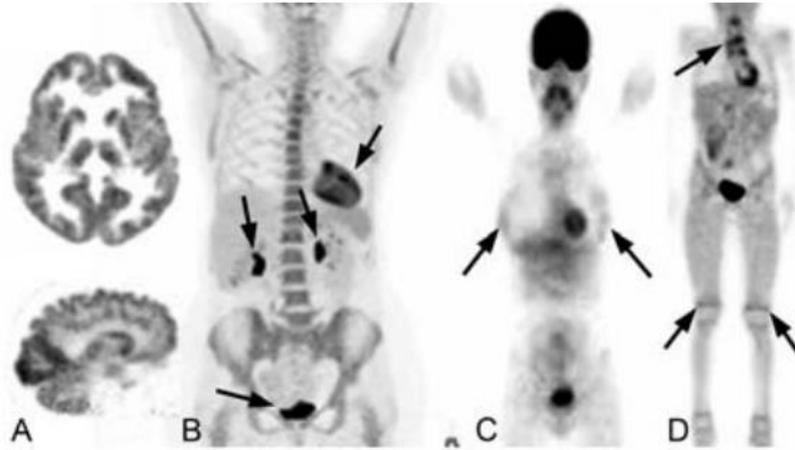


Figura 11¹⁴² Imágenes que muestran la captación normal de ¹⁸F-FDG. A) En el cerebro. B) En el corazón y el sistema genitourinario. C) Glándula mamaria y vejiga. D) En el timo, corazón, vejiga y cartílagos de crecimiento en las rodillas.

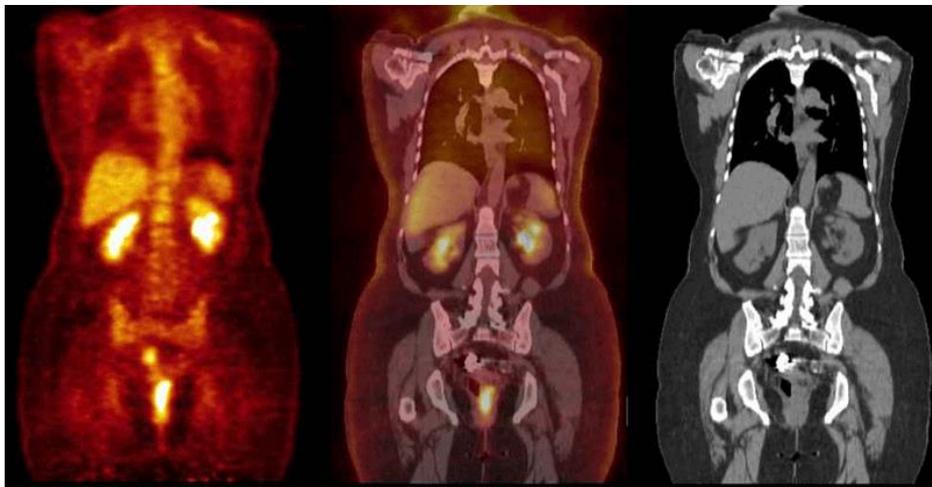


Figura 12¹⁴² Fusión PET-CT en paciente normal. Imágenes que muestran la captación normal de ¹⁸F-FDG.

Artefactos debidos a la reconstrucción de la imagen

Los algoritmos actuales para reconstruir imágenes en el PET/CT son responsables de algunos errores asociados con la reconstrucción de la imagen, que varían entre los diferentes equipos y protocolos para adquisición y reconstrucción de imágenes. Antes de los PET de última generación, el PET con ^{18}F -FDG de cuerpo completo se realizaba sin una corrección para la atenuación, creando imágenes con falta de uniformidad radial y distorsión, lo cual dificulta el reconocimiento de las relaciones anatómicas. Los estudios actuales de cuerpo completo se realizan utilizando la "corrección para atenuación", una herramienta incluida ahora en los equipos PET/CT¹⁴⁹. Debido a que los algoritmos para reconstrucción de imágenes actuales pueden ocasionar actividad focal aumentada aparente debido a artefactos de movimiento o ruido generalizado, es también aconsejable tener un filtro para corrección no atenuada como un respaldo para confirmar tales sospechas. Los artefactos de reconstrucción debidos a grandes áreas con alta concentración de radiofármaco tales como el corazón, vejiga, incluso la extravasación de un sitio de inyección, se minimizan con ayuda de estos algoritmos estadísticos.

3.4 PROTOCOLO DE ESTUDIO PET-CT

3.4.1 Disponibilidad de los radiofármacos

La mayoría de los isótopos radiactivos emisores de positrones para uso médico son producidos en un aparato llamado ciclotrón, que tiene anexa una unidad de radiofarmacia donde se producen los radiofármacos. Desde este lugar se trasladan los radiofármacos a las unidades PET y PET/CT, sin embargo, hay isótopos radiactivos que tienen una vida media tan corta que sólo pueden ser usados en el mismo lugar de producción; ejemplos de lo anterior son la NH₃ (amonio, para uso en cardiología), con una vida media de 9 minutos, o el C11-acetato (para uso oncológico), con una vida media de 20 minutos. El átomo radiactivo emisor de positrones ¹⁸F unido a la FDG tiene una vida media de 110 minutos, lo que lo hace ideal para trasladarlo a los centros PET o PET/CT. Sin embargo, la producción del ciclotrón debe ser programada de acuerdo con los estudios a realizarse y generalmente es matutina¹⁴¹.

3.4.2 Preparación del paciente

El paciente no debe efectuar esfuerzos físicos desde 24 horas antes para evitar que el aumento de actividad muscular incremente la concentración del trazador en esas zonas o en el área de representación cortical cerebral.

La preparación del paciente requiere un ayuno para conseguir condiciones óptimas de normoglucemia y disminuir los niveles de insulina y el consumo muscular de glucosa, incluido el miocardio, y así aumentar la incorporación de FDG al tejido tumoral. Los niveles de glucemia aconsejados para asegurarse una buena incorporación de FDG deben ser inferiores a 150 mg/dl. El radiofármaco se administra por vía intravenosa en una vía periférica evitando dispositivos permanentes. La dosis en adultos está alrededor de 5 MBq/Kg dependiendo de la instrumentación empleada en la detección. Se recomienda una hidratación previa adecuada por vía oral, evitar el ejercicio físico previamente al estudio, así como la administración (en ciertos pacientes) de un beta-bloqueante (20 mg de propranolol), para evitar captación de FDG en estructuras termorreguladoras (grasa parda), que podrían enmascarar imágenes patológicas ¹⁵⁰.

Entre 45 y 75 minutos después de la administración de la FDG, momento en el que se asume que se ha alcanzado la máxima captación en el tejido tumoral, se adquieren imágenes del cuerpo entero, que posteriormente se representan en forma tomográfica (cortes axiales, coronales y sagitales) y se fusionan con los cortes correspondientes de la tomografía computada adquirida inmediatamente antes en el mismo equipo cuando éste es un híbrido.

3.4.3 Interpretación de los resultados

Una ventaja del método PET es realizar una “semicuantificación” de la concentración del radiofármaco en unidades estandarizadas de valor (SUV por

sus siglas en inglés); mediante ellas y junto con software especiales es posible determinar la cantidad de concentración del radiofármaco por gramo de tejido del órgano, en relación con el peso del paciente y la cantidad de radiofármaco administrado. La anormalidad es detectada visualmente y por la elevación, semicuantificada en estas unidades SUV, de las concentraciones en un sitio de captación habitual o porque se concentre en áreas donde no debería estar localizado¹⁵¹.

Por tanto el SUV (Standard Uptake Value) refleja la captación de áreas hipermetabólicas, expresada en función de la dosis inyectada, del tiempo transcurrido entre la administración y el comienzo del estudio y del peso del paciente. La lectura e interpretación de las imágenes de PET-TC debe hacerse por un médico especialista en medicina nuclear y otro en diagnóstico por imágenes, ambos con experiencia en esta herramienta diagnóstica.

Debido a que la FDG es un marcador inespecífico existen numerosas variantes normales y fisiológicas que el médico especialista debe saber reconocer e interpretar. Los distintos tratamientos e intervenciones previas, así como interurrencias, pueden tener mucha influencia en la distribución de la FDG por lo que es necesario realizar una exhaustiva historia clínica de los pacientes para interpretarlas correctamente. El advenimiento del PET significó un gran avance en el diagnóstico, teniendo gran influencia en el cambio de conducta de los pacientes¹⁵². No obstante la metodología tiene sus limitaciones y es fundamental saber reconocerlas. Falsos negativos pueden ocurrir en las hiperglucemias, tumores con bajo metabolismo para la FDG y lesiones de

pequeño tamaño que se encuentran por debajo del límite de resolución del método dependiendo éste de la tecnología empleada. Los falsos positivos son por lo general dependientes de la inespecificidad del mecanismo de captación de la FDG: tejidos inflamatorios, variantes fisiológicas no reconocidas (grasa parda, menstruación, captación anexial, timo, parálisis recurrencial, etc.). muchos de estos inconvenientes se superan con el estudio combinado PET-TC ya que el mismo puede identificar si una captación o la ausencia de ella se corresponde con una estructura normal o patológica y el tamaño de la misma.

Las causas de falsos negativos en el ^{18}F FDG-PET son:

- Hiperglucemia al momento de la inyección de la ^{18}F FDG.
- Lesiones localizadas en zonas de alta captación fisiológica (grasa parda en cuello y mediastino, miocardio).

Las causas de falsos positivos:

- Captación fisiológica: timo, grasa parda, estructuras musculares, vasculares, linfáticas, piso de la boca ⁽¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾.
- Lesiones inflamatorias / infecciosas por aumentado del metabolismo y la presencia de macrófagos ⁽¹⁵⁶⁾.
- Cambios posquirúrgicos inmediatos
- Parálisis unilateral de las cuerdas vocales que genera una asimetría en la captación fisiológica laríngea ⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Este trabajo de investigación plantea la siguiente **hipótesis de trabajo**: El estudio de las placas vulnerables mediante ^{18}F FDG-PET-TC en pacientes con estenosis carotídea diagnosticada mediante Eco-dópler permitiría determinar un subgrupo de pacientes más susceptibles de presentar un fenómeno aterotrombótico en dicha placa estenótica, independientemente del grado de estenosis morfológica y/o hemodinámica.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo principal

Comparar los hallazgos del ^{18}F FDG - PET / TC en pacientes con estenosis carotídea que van a ser intervenidos mediante endarterectomía carotídea, con el estudio histopatológico de la placa carotídea una vez extraída, valorando la correlación existente.

Objetivos secundarios

- 1.- Establecer cuáles son los parámetros histológicos de la placa carotídea vulnerable que mejor se correlacionan con el ^{18}F FDG-PET/TC.
- 2.- Comparar los resultados obtenidos en función de la clínica (estenosis sintomáticas vs asintomáticas).
- 3.- Comparar los resultados obtenidos en función de si el paciente estaba tratado previamente con estatinas.

4.- Valorar si las estenosis carotídeas que no cumplen criterios hemodinámicos de indicación de tratamiento, pueden ser placas vulnerables según el ¹⁸FDG-PET/TC.

5.- Establecer qué porcentaje de estenosis hemodinámicamente significativas que cumplen criterios actuales de tratamiento, son placas vulnerables susceptibles de provocar un fenómeno aterotrombótico - embólico según el ¹⁸FDG-PET/TC y la histopatología.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

1. Descripción , ámbito y duración del estudio

Se trata de un estudio longitudinal prospectivo unicéntrico, con la inclusión consecutiva de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión descritos en el siguiente apartado, pertenecientes al Servicio de Angiología, Cirugía Vascul ar y Endovascular del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, y procedentes o bien de estudios de despistaje de patología carotídea mediante Eco-Dópler de troncos supraaórticos realizado en el Laboratorio Vascul ar de dicho Servicio, o bien remitidos desde otros Centros con el diagnóstico de estenosis carotídea sintomática >70%. La duración del estudio ha sido de 2 años.

2. Período de reclutamiento de pacientes y criterios de inclusión

El reclutamiento de pacientes para realizar este estudio se efectuó entre Noviembre del año 2012 y Noviembre del año 2014 en el Servicio de Angiología, Cirugía Vascul ar y Endovascular del Hospital Universitario Dr.

Peset de Valencia, incluyendo aquellos pacientes diagnosticados de estenosis de carótida interna entre el 70 y el 99% mediante Eco-Döppler de troncos supraaórticos (realizado por facultativos de dicho Servicio en el Laboratorio Vascular y utilizando los criterios diagnósticos recomendados por el Capítulo de Diagnóstico Vascular No Invasivo de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular²), confirmada con AngioResonancia de troncos supraaórticos (practicada en el Servicio de Radiología del Hospital Dr. Peset), y que habían sido programados para cirugía de endarterectomía carotídea.

Se incluyeron tanto los pacientes diagnosticados de estenosis carotídeas sintomáticas (siguiendo la definición publicada en las Guías de manejo de la enfermedad arterial carotídea y vertebral publicadas por la AHA en 2011⁵⁸) como aquellos con estenosis asintomáticas diagnosticadas por cribado de patología carotídea en pacientes claudicantes.

Los pacientes fueron informados de su inclusión en el estudio y se obtuvo el correspondiente consentimiento informado para la realización del PET-TC, que se efectuó previamente a la realización de la cirugía carotídea, en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital 9 de Octubre de Valencia. El tiempo límite máximo de demora entre la realización del PET-TC y la endarterectomía carotídea considerado para su inclusión en el estudio fue de un mes.

Previo a la realización del PET-TC, se extrajo a los pacientes una analítica para determinación de la Proteína C Reactiva ultrasensible (PCR).

Las carótidas contralaterales de los pacientes incluidos en el estudio, se englobaron dentro del llamado Grupo Control.

Un total de 57 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 2 fueron intervenidos de ambas carótidas durante el período de reclutamiento, lo que hace un total de 59 carótidas analizadas mediante el PET-TC con estenosis 70-99%. De las 59 carótidas analizadas con el PET-TC, 4 no fueron intervenidas (un paciente se negó a practicarse la intervención; otro paciente falleció antes de la intervención quirúrgica por un edema agudo de pulmón; y las otras dos carótidas no se procesaron adecuadamente para su análisis histológico), lo que hacen un total de 55 carótidas analizadas mediante PET-TC e histología de la placa. Dentro del Grupo Control se incluyeron un total de 55 carótidas.

DISEÑO DEL ESTUDIO

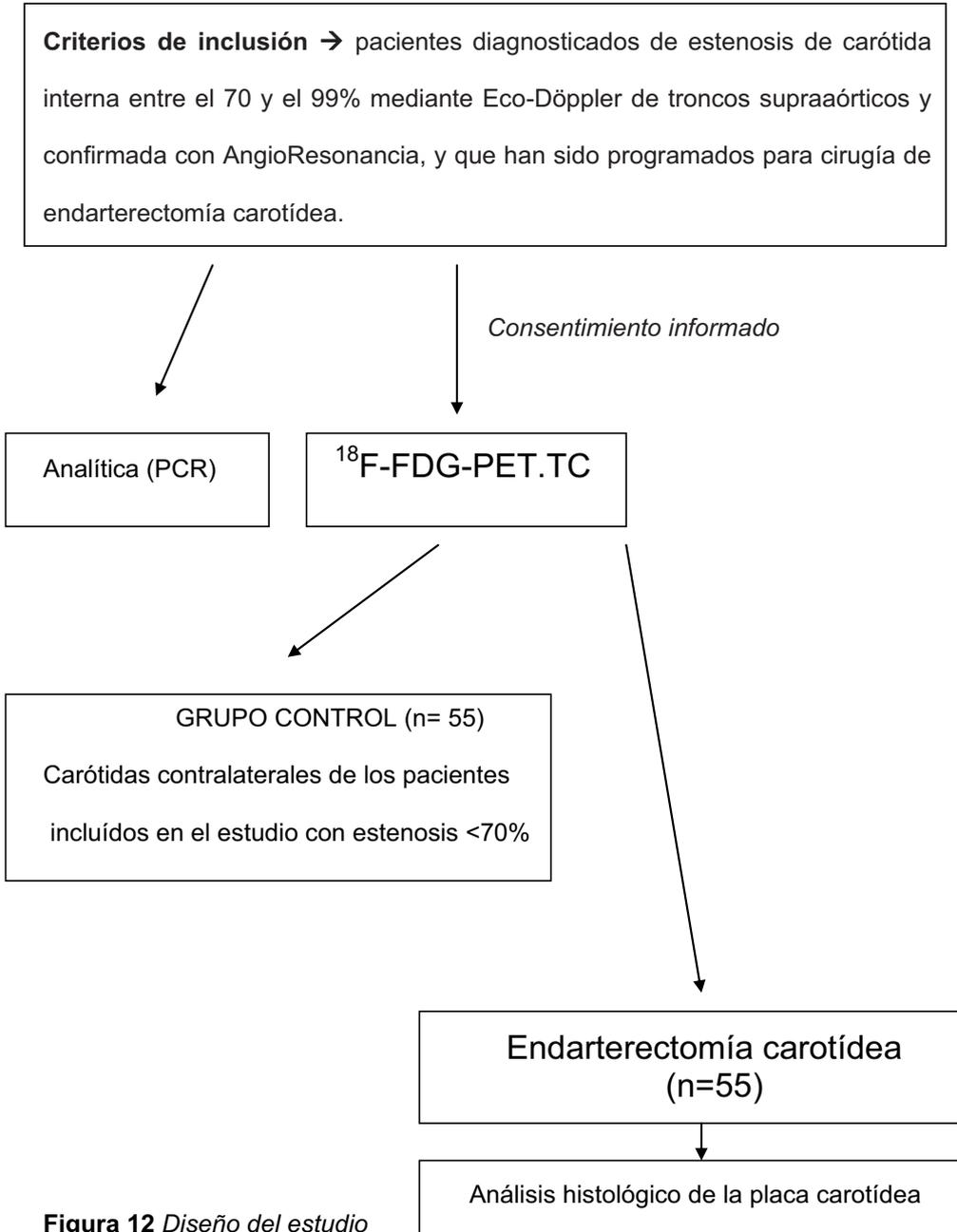


Figura 12 Diseño del estudio

3. Variables analizadas en el estudio en relación con la muestra

Las variables demográficas analizadas en los pacientes de la muestra fueron:

- Edad
- Sexo
- Factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo; Diabetes Mellitus ; Hipertensión arterial; Dislipemia.
- Comorbilidad asociada: Cardíaca; cerebral; pulmonar; renal.

Las variables operatorias analizadas en las carótidas intervenidas fueron:

- Clínica (sintomáticas vs asintomáticas)
- Lado intervenido (izquierdo vs derecho)
- Tipo de anestesia empleada en la cirugía (locoregional vs general)
- Técnica quirúrgica empleada (endarterectomía vs eversión)
- Empleo de shunt carotídeo durante la cirugía (sí vs no)
- Tipo de parche empleado para el cierre de la carótida (dacron / vena / PTFE)
- Duración de la intervención quirúrgica (en minutos)
- Tiempo de clampaje carotídeo (en minutos)

4. Datos recogidos en el PET-TC carotídeo

La exploración PET-TC se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital 9 de Octubre, según el siguiente protocolo:

Tras 6 horas de ayuno del paciente, se administró de forma intravenosa una dosis de 10 mBq de ^{18}F -FDG. El paciente permaneció en una habitación aislado, sin moverse durante un periodo de 1 hora. A continuación, se realizó un examen PET-TAC de cuerpo entero (Discovery LS, GE Healthcare) desde la base del cráneo hasta el cuello femoral utilizando los siguientes parámetros: 5 mm de colimación, 50x50 cm de campo de visión (FOV), 120 mA y 140 Kp, 4.25 mm de espesor de corte, matriz de píxel de 128x128.



Figura 13 Imagen del PET-TC Discovery LS, GE Healthcare

La corrección de atenuación, la obtención de las imágenes y su valoración se realizó utilizando una estación de trabajo (Advantage Windows, GE Healthcare) que permite fusionar la imagen del PET con el TC, y que incorpora el software de medición de los parámetros de interés.

Las imágenes del PET-TC fueron evaluadas por dos especialistas de Medicina Nuclear de manera independiente, y ambos realizaron sendas mediciones con un intervalo de una semana, registrando la media de cada uno de los parámetros evaluados. Ninguno de los dos investigadores que analizaron las imágenes conocían datos del paciente a estudio, ni las mediciones obtenidas por el otro investigador.

Además de la valoración cualitativa, se utilizaron valoraciones semicuantitativas de las lesiones utilizando como referencia la captación en el parénquima hepático (Mayor, igual o menor).

Para ello, después del registro de imágenes en la estación de trabajo, se midió la captación de FDG en las arterias carótidas a lo largo de toda la longitud del eje carotídeo, comenzando desde la bifurcación carotídea y extendiéndose proximal y distalmente cada 4mm. Dado que la longitud de placa carotídea que iba a ser endarterectomizada después en la cirugía se desconocía en el momento del análisis, se extendieron cada 4mm las medidas hasta 4 cm distalmente y 2cm proximalmente en la bifurcación. Sin embargo, sólo aquellas secciones en las cuales se obtuvo en la cirugía la placa

carotídea para su análisis histológico, fueron después analizadas para su estudio comparativo.

En cada corte axial a lo largo de la longitud de carótida analizada, se situó la región de interés (ROI) a nivel de la pared de la arteria, para la determinación cuantitativa del SUV (*standardized uptake value*) (figura 14). El SUV es la descomposición corregida de la concentración tisular de FDG (en KBq/ml) dividida por la dosis inyectada por el peso del paciente (KBq/g).

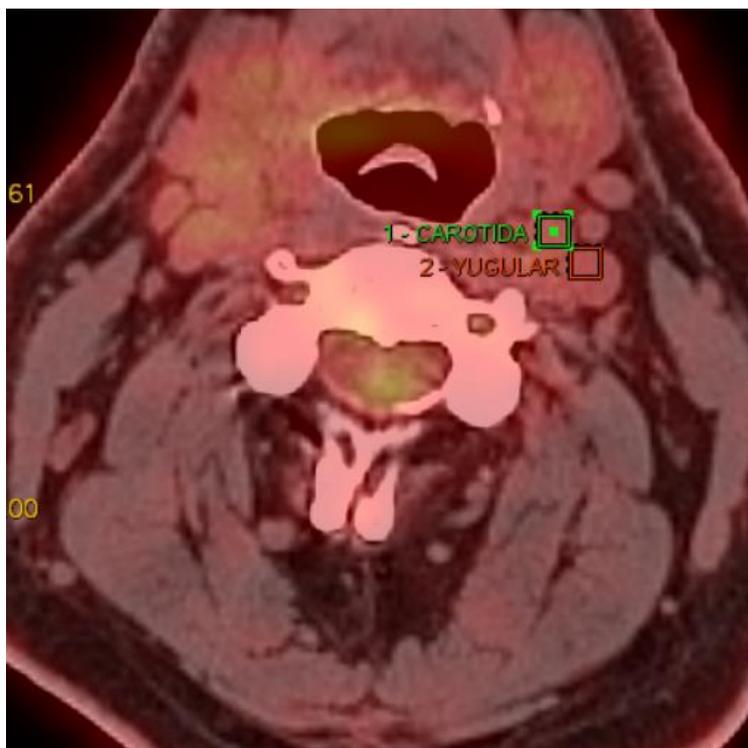


Figura 14 Corte axial en la region carotídea, con selección de la región de interés (ROI) para el cálculo de los parámetros semicuantitativos mediante la fusión PET-TC.

Las imágenes de TC sirven de guía para ubicar la ROI en la placa carotídea (en concreto en el área con mayor engrosamiento de la pared) en cada corte axial. En aquellos casos donde la placa ocupaba más de 180° de la pared del vaso, la obtención de la medida del SUV se realizó en la mitad de la pared del vaso con mayor actividad metabólica.

Para obtener un valor relativo de la captación de FDG, se midió también el SUV en una estructura venosa. Para ello, se situó el ROI en el centro de la vena yugular interna ipsilateral a la carótida analizada, a nivel de un área con vacío de actividad. Con este valor se calculó el TBR (*target background ratio*) mediante la división del SUV carotídeo por el SUV yugular, en cada uno de los cortes axiales analizados, y posteriormente se obtuvo la media.

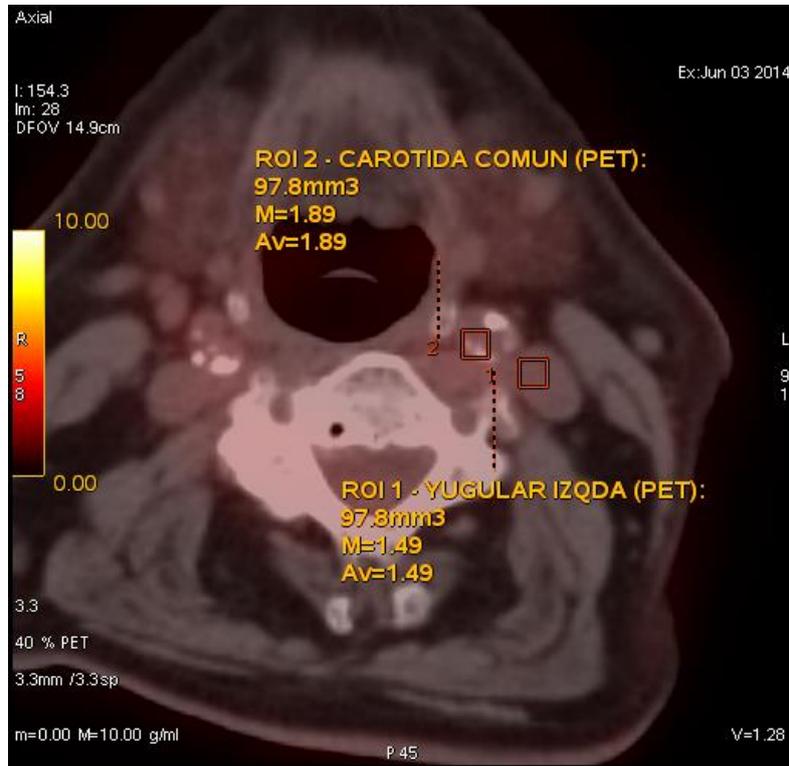


Figura 15 Imagen del Software que muestra la obtención de las mediciones semicuantitativas en el PET-TC.

A continuación se resumen los parámetros analizados en el estudio de PET-TC carotídeo:

SUV carotídeo: valoración cuantitativa del grado de captación en la arteria carótida. Se ha determinado tanto en el lado intervenido como en la carótida contralateral.

SUV yugular: valoración cuantitativa del grado de captación en la vena yugular interna. Se ha determinado tanto en el lado intervenido como en la yugular contralateral.

TBR (Target Background Ratio): cociente entre el SUV carotídeo y el SUV yugular ipsilateral. Se ha expresado como la media de los TBR calculados para cada uno de los cortes axiales analizados en la carótida. Este parámetro es el más utilizado en los estudios publicados hasta la fecha sobre este tema¹²⁴⁻¹³⁹.

Las variables introducidas para el análisis en relación con el PET-TC carotídeo han sido:

- SUV carotídeo del lado intervenido
- SUV yugular del lado intervenido
- SUV carotídeo del lado no intervenido
- SUV yugular del lado no intervenido
- TBR del lado intervenido
- TBR del lado no intervenido

5.- Descripción de la técnica quirúrgica

5.1 Endarterectomía carotídea

Con el paciente en decúbito supino y bajo anestesia locoregional ó general en función de cada caso, se practicó a los pacientes incluidos una endarterectomía carotídea reglada:

- Posición del paciente: decúbito supino con el cuello ligeramente hiperextendido y lateralizado. La cabecera de la mesa flexionada 10-20° en anti-Trendelemburg .

- Se realiza una incisión cutánea paralela al borde anterior del músculo esternocleidomastoideo a lo largo de una línea que une la apófisis mastoides con la unión esternoclavicular, variando su extensión dependiendo de la posición de la bifurcación carotídea. Como alternativa puede realizarse una incisión oblicua siguiendo las líneas cutáneas del cuello.

- Posteriormente se profundiza a través del *músculo platisma colli* y el plano fascial hasta exponer la vena yugular interna y la vena facial primitiva, que actúa como referencia constante de la bifurcación carotídea. La vena facial se secciona habitualmente para una mejor exposición de la carótida (figura 16).

- Identificación y control de estructuras nerviosas si procede: asa del hipogloso, nervio vago, nervio hipogloso.

- Heparinización sistémica: determinación previa del ACT, infusión en bolo intravenoso de Heparina Sódica a dosis de 1mg por Kg de peso (normalmente 5000 UI).

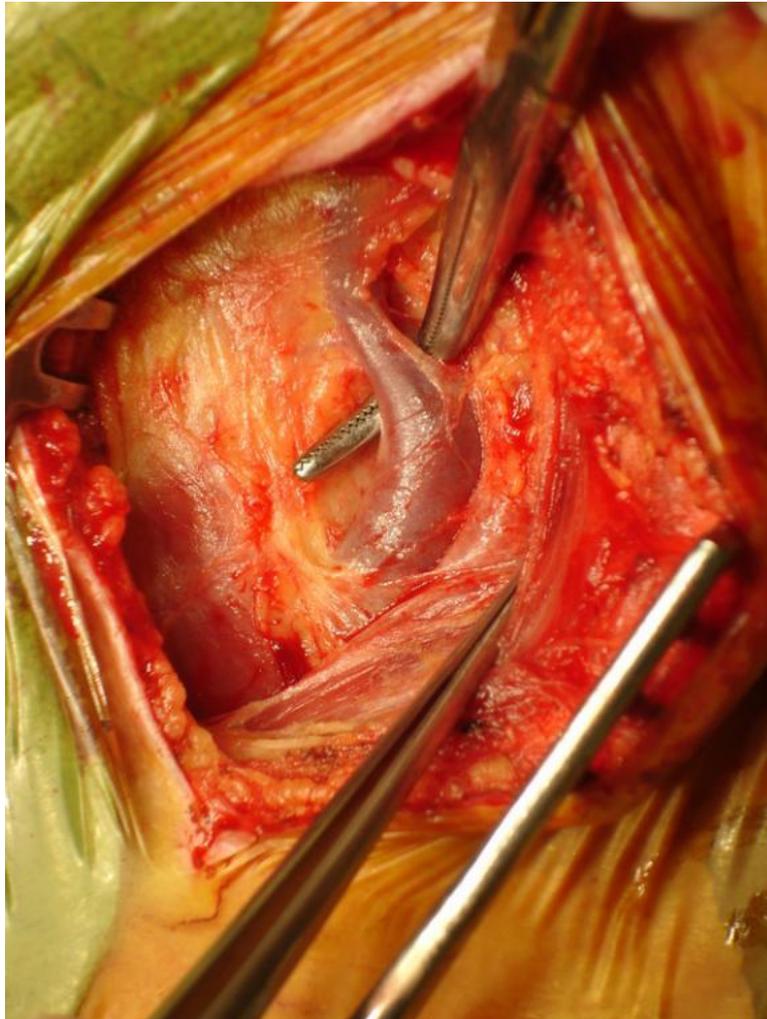


Figura 16 *Imagen intraoperatoria. Identificación y control de la vena facial. Imagen cortesía del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.*

- A continuación se controla la arteria carótida común rodeándola con una cinta de silicona, teniendo la precaución de no lesionar el nervio vago, que suele ocupar la parte posterior de la vaina carotídea. Tras esta maniobra, se disecciona la bifurcación carotídea evitando su excesiva manipulación para no desprender material trombótico procedente de la placa ateromatosa que puede causar una embolización cerebral e ICTUS, y al mismo tiempo prevenir una bradicardia sinusal por la estimulación del seno carotídeo (algunos cirujanos anestesian el seno carotídeo de forma sistemática para evitar este fenómeno). Por último se movilizan la arteria carótida externa, la arteria tiroidea superior y la carótida interna cranealmente hasta una zona no dañada por la aterosclerosis (figura 17). Para ello, en ocasiones puede ser necesaria la división del vientre posterior del músculo digástrico. Durante el control distal de la arteria carótida interna es esencial identificar el nervio hipogloso, que cruza oblicuamente la parte superior del campo, evitando dañarlo.

- Clampaje carotídeo y arteriotomía longitudinal desde la carótida primitiva hacia la carótida interna extendiendo dicha arteriotomía más allá de la lesión en la carótida interna. Si la intervención se realiza bajo anestesia locoregional, se realiza antes de la arteriotomía un clampaje carotídeo de prueba de 3 minutos de duración para evaluar el estado neurológico del paciente y la necesidad de colocación de una derivación interna (Shunt).

- Medición de P de reflujo (en caso de anestesia general). La técnica empleada para la medición de la P reflujo depende del cirujano. O bien se ha

realizado con las carótidas ya clampadas y la arteriotomía hecha, introduciendo una cánula conectada a un sistema de medición de Presión en la carótida interna; o bien se ha realizado previo a la arteriotomía, mediante la punción

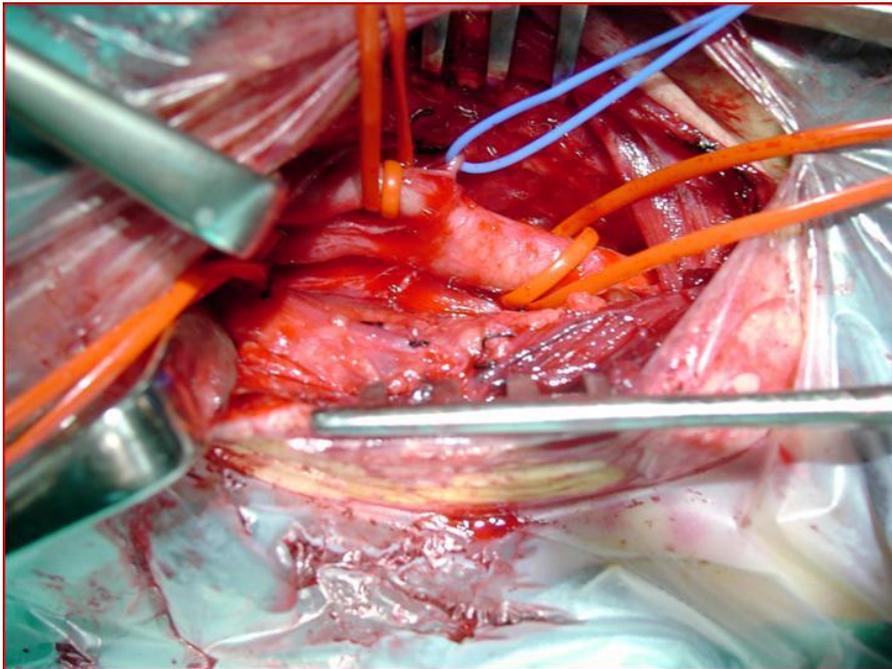


Figura 17 *Imagen intraoperatoria. Control de bifurcación carotídea. Imagen cortesía del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia..*

(con aguja conectada al sistema de medición de Presión) de la carótida primitiva en ángulo de 45° hacia la interna, y a continuación clampando con los

vessel-loops la carótida primitiva y la externa. Si la Presión Media de Reflujo es mayor del 50% de la Presión Media Sistémica, o bien mayor de 40mmHg, se prosigue la cirugía sin necesidad de colocar shunt. En el caso contrario se colocará el shunt (Javid).



Figura 18 *Imagen intraoperatoria. Colocación del shunt carotídeo de Javid. Imagen cortesía del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.*

- Endarterectomía carotídea con el endarterotomo de Watson-Cheyne desde la carótida primitiva hacia la carótida interna, entre la íntima y las capas circulares de la media de la pared arterial. Se irriga con suero salino heparinizado y se retiran cuidadosamente los detritos (figura 19).

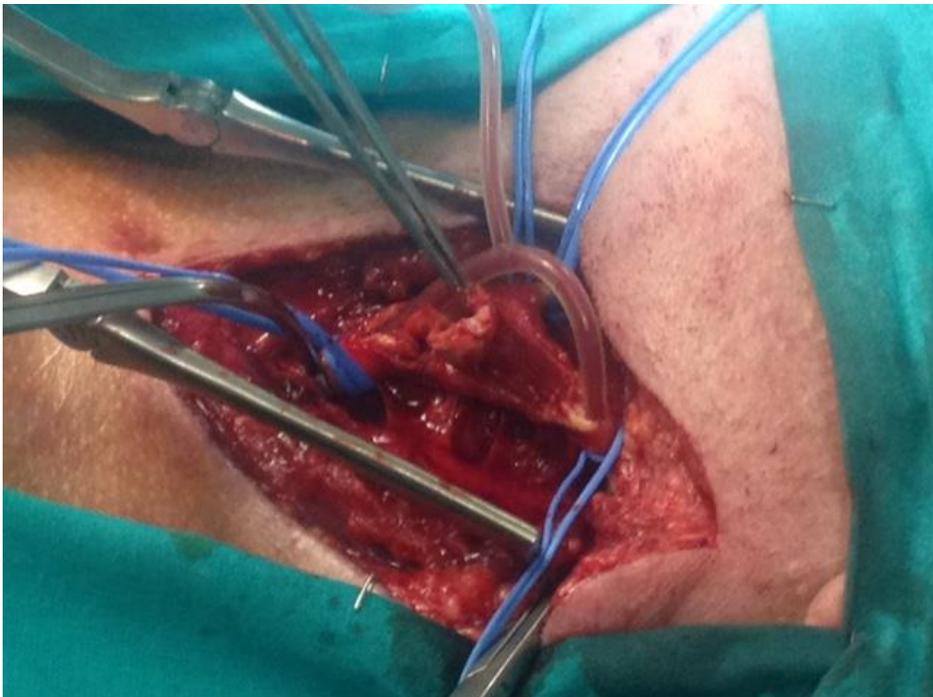


Figura 19 *Imagen intraoperatoria. Endarterectomía carotídea. Imagen cortesía del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.*

- Fijación de la íntima distal y proximal (a criterio del cirujano) con puntos de Kunlin con sutura de monofilamento de 6:0.
- Cierre de la arteriotomía con parche (vena safena perimaleolar, Dacron ó PTFE a criterio del cirujano) mediante sutura continua de monofilamento de 6:0. La recomendación actual es que debe utilizarse sistemáticamente el cierre con parche, ya que reduce la incidencia de ICTUS perioperatorio y las reestenosis con independencia del material utilizado¹⁶⁰.
- Retirada del Shunt en su caso.
- Desclampaje secuencial (carótida externa → carótida primitiva → carótida interna) tras maniobras habituales de drenajes y lavados con suero con heparina.
- Comprobación de la permeabilidad de carótida interna distal. Se puede verificar el resultado técnico mediante angiografía o eco-doppler intraoperatorio, corrigiendo los defectos que puedan aparecer (fundamentalmente colgajos intinales en la carótida interna) para prevenir las complicaciones tromboembólicas y las reestenosis. El realizar esta comprobación final de forma rutinaria no modifica la tasa de ICTUS ipsilateral o de ICTUS/muerte, por lo que parece razonable su uso selectivo en función de los aspectos técnicos de la cirugía y la experiencia del cirujano¹⁶¹.
- Hemostasia si requiere con puntos de refuerzo del parche
- Comprobación del ACT y reversión de la Heparina con Sulfato de Protamina si requiere.

- Colocación de drenaje tipo Redón del nº 14 conectado a vacío a fin de evitar el colapso de la vía aérea en caso de que se produzca un hematoma cervical por sangrado en el postoperatorio inmediato.
- Cierre por planos según técnica habitual.

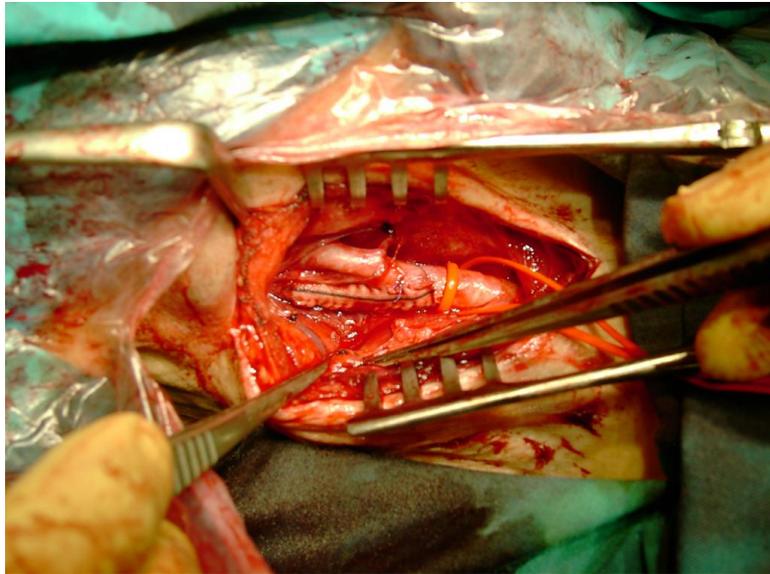


Figura 20 *Imagen intraoperatoria. Resultado tras la endarterectomía carotídea y cierre de la arteria con parche de Dacron. Imagen cortesía del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.*

5.2 Consideraciones técnicas

Anestesia

Anestesia locorregional (bloqueo cervical): Permite evaluar la tolerancia del paciente al clampaje carotídeo realizando una exploración neurológica intraoperatoria y disminuye la tasa de eventos cardiológicos perioperatorios, por lo que es la técnica más ventajosa en pacientes que presentan comorbilidad de origen cardíaco. No modifica los resultados de la endarterectomía carotídea en cuanto a mortalidad ni tasa de ICTUS, y su principal inconveniente es la ansiedad del paciente durante la intervención^{162,163}.

Anestesia general: Ofrece un mejor control de la vía aérea, evita la ansiedad del paciente, y los anestésicos halogenados aumentan el flujo y disminuyen la demanda metabólica cerebral, mejorando la tolerancia al clampaje. La principal desventaja es que no permite valorar el estado neurológico del paciente durante la cirugía, por lo que se han empleado múltiples técnicas para tratar de detectar un flujo sanguíneo colateral insuficiente en el hemisferio ipsilateral a la carótida intervenida, como la determinación de la presión retrógrada de la carótida interna, la monitorización electroencefalográfica, el uso del döppler transcraneal, la oximetría cerebral, etc.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Una técnica de monitorización reciente es el uso del INVOS. Los datos obtenidos con estos métodos se han

propuesto como indicadores para el uso selectivo de una derivación (shunt) durante la operación .

Uso de shunt carotídeo

El shunt carotídeo permite la irrigación cerebral continua mientras se realiza la endarterectomía, por lo que hay cirujanos que defienden su uso rutinario. Sin embargo, esto no disminuye la morbilidad neurológica, y la inserción incorrecta de la derivación puede producir complicaciones hasta en el 5% de los casos, como embolización distal de gas o restos trombóticos y desgarro de la íntima distal, que pueden originar ICTUS perioperatorios^{167,168}.

Por todo ello, en muchos centros, como en el que se ha realizado este trabajo de investigación, se prefiere su uso selectivo, basándose en la tolerancia al clampaje si el paciente está despierto, o en alguno de los test disponibles si se utiliza la anestesia general.

5.3 Técnica por eversión

La endarterectomía por eversión se realiza mediante la sección completa ó parcial, y transversal, del bulbo carotídeo, extracción de las placas de ateroma a través del plano de clivaje entre la íntima y la media de manera circunferencial, realizando eversión de los segmentos de la túnica media y de la

adventicia de la arteria nativa, primero hacia la carótida común y después hacia la externa e interna respectivamente con cierre primario circunferencial término-terminal¹⁶⁹ (figura 21).

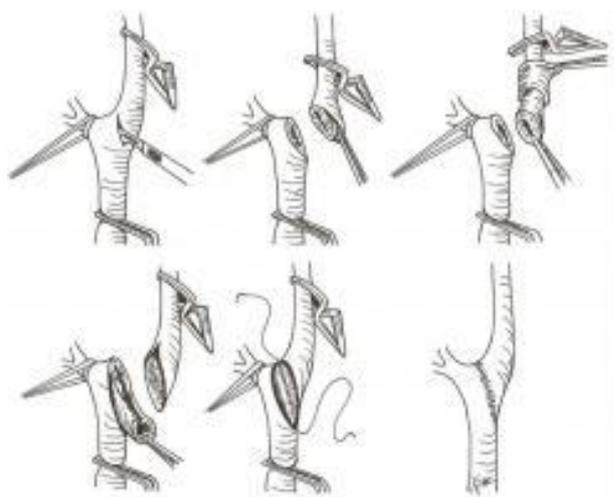


Figura 21 *Endarterectomía por eversión*

La endarterectomía por eversión se propone como alternativa a la técnica clásica con resultados equiparables en cuanto a ICTUS/muerte perioperatorios y reestenosis¹⁷⁰⁻¹⁷². Ofrece ventajas cuando hay necesidad de reimplantar una carótida interna redundante. Puede complicar la intervención en el caso de progresión distal de la placa en la carótida interna o cuando hay necesidad de insertar una derivación¹⁷³.

6.- Estudio anatomopatológico de la placa carotídea

El análisis histológico e inmunohistoquímico de las placas carotídeas extraídas en la cirugía, se efectuó en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. El investigador responsable de este análisis desconocía el resultado del PET-TC carotídeo realizado.

Tras la intervención quirúrgica y la extracción de la placa carotídea, las piezas quirúrgicas se fijaron con solución de formaldehído al 10% y se incluyeron en parafina obteniéndose cortes de 3 micras que se tiñeron con Hematoxilina-eosina (HE) , tricrómico y reticulina de Gomori.

Macroscópicamente se tallaron las placas remitidas en tres dimensiones valorando finalmente como referencia el eje longitudinal.

El estudio inmunohistoquímico se realizó por método Ultra View, empleando anticuerpos monoclonales contra actina específica de músculo liso, CD34, CD3, CD4, CD8, CD20 y CD68 (tabla 8). Para ello se utilizó la máquina de Benchmark Ultra de Roche.

Tabla 8 Marcadores inmunohistoquímicos empleados para el análisis de la placa carotídea

Anticuerpos	Fuente	Dilución	Naturaleza	Recuperacion Ag
CD3	Roche	Prediluido	Monoclonal	Cell Conditioning 1 estandar
CD4	Roche	Prediluido	Monoclonal	Cell Conditioning 1 estandar
CD8	Roche	Prediluido	Monoclonal	Cell Conditioning 1 estandar
CD20(L26)	Roche	Prediluido	Monoclonal	No
CD68	Roche	Prediluido	Monoclonal	CC2 solution, 60 min, en línea(estandar),100°
CD34	Roche	Prediluido	Monoclonal	No
Actina Musculo Especifica	Roche	Prediluido	Monoclonal	No

En un intento de una correlación más exacta entre la presencia de linfocitos T CD4+ y los diversos parámetros histológicos o en una posterior correlación con los hallazgos mediante técnicas de imagen (PET-TC) se utilizó un programa de contaje manual (ImageJ) para medir la densidad linfocitaria por milímetro cuadrado partiendo de imágenes seleccionadas y obtenidas con un microscopio de imagen Leica DMD 108.

En el estudio histológico de las placas arterioscleróticas remitidas, en primer lugar se clasificaron las placas en los ocho tipos de lesiones arterioscleróticas (American Heart Association SAC/Steering Committee)⁸⁹⁻⁹³: Tipo I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, y VI.

Posteriormente se valoraron distintos parámetros histológicos como son la presencia y cantidad de macrófagos, la presencia y cantidad de linfocitos, la presencia de células plasmáticas, la presencia de leucocitos polimorfonucleares, la existencia de centro necrótico, presencia de trombo, placa fisurada, cubierta fina fibrosa y neoangiogénesis vascular. Con todos estos parámetros se valoró la existencia de una placa inflamada o no y de una placa vulnerable o no, según los criterios mayores y menores recomendados por el Center of Vulnerable Plaque Research⁸⁴ (ver tabla 7).

En lo que respecta al componente inflamatorio acompañante en la placa, se realizó un estudio inmunohistoquímico completo con la finalidad de etiquetar qué tipo de células podían aparecer en estas lesiones. Con esta finalidad se realizó un estudio inmunohistoquímico frente a linfocitos B con CD20 ; frente a linfocitos T con CD3, CD4 y CD8; frente a monocitos/macrófagos con CD68 y con CD34 que marca tanto las células endoteliales residuales de la placa carótidea como la neoangiogénesis vascular secundaria.

Las variables introducidas para su análisis en relación con el estudio anatomopatológico de la placa carótidea han sido:

- Tipo de placa (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, y VI)
- Presencia de macrófagos (no, +, ++, +++)
- Número de linfocitos por mm²
- Tamaño de la placa en centímetros
- CD34 (sí vs no)

- Presencia de linfocitos CD4 (no, +, ++, +++)
- Presencia de leucocitos Polimorfonucleares (sí vs no)
- Presencia de centro necrótico en la placa (sí vs no)
- Presencia de trombo en la placa (sí vs no)
- Placa fisurada (sí vs no)
- Presencia de cubierta fina fibrosa (sí vs no)
- Placa inflamada (sí vs no)
- Presencia de neovascularización en la placa (sí vs no)
- Placa vulnerable (sí vs no)

7. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Antes de la realización del PET-TC carotídeo se informó al paciente de su inclusión en el estudio y se solicitó siempre el correspondiente Consentimiento Informado. También se obtuvo el Consentimiento Informado para el tratamiento quirúrgico.

Los datos para esta tesis han sido recogidos según la Ley Orgánica 15/99 de 13 de Diciembre de protección de datos de carácter personal. Y la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustarán a lo dispuesto en dicha Ley.

Los datos clínicos de los casos se introdujeron en una base de datos informatizada, cuyo manejo fue exclusivo del investigador, custodiando la confidencialidad de los mismos según lo dispuesto en la Ley.

8. Análisis estadístico

El manejo de datos con su almacenamiento y análisis estadístico se efectuó utilizando el programa estadístico SPSS v. 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EEUU).

En primer lugar se ha realizado una descripción de la muestra a través de las *variables demográficas* de los pacientes y las *variables operatorias* de las carótidas intervenidas, mediante estadística descriptiva, expresando los resultados de las variables cuantitativas como media y rango (r), y mediante porcentajes las variables cualitativas. Asimismo, se han descrito también las variables en relación con el análisis del PET-TC y aquellas resultantes del estudio anatomopatológico de la placa carotídea.

Se ha analizado la variabilidad intra e interobservador en cuanto a los resultados del PET-TC carotídeo en las carótidas intervenidas a través de la variable TBR, mediante el *coeficiente de correlación intraclase* (CCI) con un 95% de intervalo de confianza. Un CCI de 1 indica una perfecta correlación, siendo esta correlación tanto más baja cuanto más se aleja del valor 1. Para representar gráficamente esta variabilidad se han utilizado los gráficos de Bland-Altman.

A continuación se ha comparado el valor TBR de las carótidas intervenidas con las variables demográficas y operatorias, mediante *el test t de Student* en

el caso de variables categóricas dicotómicas, y mediante *el test ANOVA* en el caso de variables categóricas politómicas, asumiendo una significación estadística con $p < 0,05$.

Seguidamente se ha comparado el valor TBR de las carótidas intervenidas con las variables resultantes del análisis anatomopatológico de las placas carotídeas mediante *el test t de Student* en el caso de variables categóricas dicotómicas, y mediante *el test ANOVA* en el caso de variables categóricas politómicas, asumiendo una significación estadística con $p < 0,05$.

Para constatar que los valores de TBR del lado intervenido son significativamente superiores en aquellas placas carotídeas positivas para inflamación, se ha realizado *un test t de Student* para muestras independientes contrastando si existen tales diferencias significativas de la variable TBR del lado intervenido en la variable placa positiva para inflamación (teniendo en cuenta que esta variable se ha considerado POSITIVA cuando la placa carotídea presentaba en el estudio anatomopatológico macrófagos, leucocitos Polimorfonucleares o linfocitos CD4).

Seguidamente se ha implementado un *análisis ROC* (Característica Operativa del Receptor) para valorar la variable TBR como variable diferencial.

A continuación, para establecer un valor objetivo de TBR a partir del cual considerar positiva la prueba PET-TC se ha calculado *el intervalo de confianza al 95%* de la variable TBR para aquellos pacientes con PLACA POSITIVA

PARA INFLAMACIÓN. Con este valor numérico de TBR calculado a partir del cual consideramos el PET-TC positivo para inflamación, se ha creado una nueva variable llamada *PET-TC carotídeo positivo*.

Posteriormente esta variable *PET-TC carotídeo positivo* se ha cruzado con las siguientes variables, mediante el *test estadístico chi-cuadrado*, utilizando la *corrección de Yates* cuando fuera necesario, o el *test de Fisher*, considerando que la prueba fuera estadísticamente significativa si $p < 0,05$:

- Tipo de placa carotídea (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI)
- Presencia de macrófagos (no,+,++,+++)
- Presencia de CD34+ (SI / NO)
- Presencia de CD4+ (no,+,++)
- Presencia de PMN (SI / NO)
- Presencia de centro necrótico (SI / NO)
- Presencia de trombo (SI / NO)
- Presencia de placa fisurada (SI / NO)
- Presencia de cubierta fibrosa fina (SI / NO)
- Placa positiva para inflamación (SI / NO)
- Placa con neovascularización (SI / NO)
- Placa vulnerable (SI / NO)

Se ha realizado también un *análisis de subgrupos* en función de la clínica previa (estenosis sintomáticas vs asintomáticas) y de si el paciente estaba en

tratamiento con estatinas. Para ello primero se ha realizado un *test de chi-cuadrado* para ver si los grupos eran comparables entre sí, utilizando la *corrección de Yates* cuando fuera necesario, o *el test de Fisher*, considerando que la prueba fuera estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

Una vez comprobado que los subgrupos eran comparables, se ha realizado *el test chi-cuadrado* entre cada uno de los subgrupos y la variable *Prueba PET-TC carotídeo positivo*, utilizando la corrección de Yates cuando fuera necesario, o el test de Fisher, considerando que la prueba fuera estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

Finalmente se ha analizado la correlación del TBR de las carótidas intervenidas con la PCR mediante el test de Pearson, y con el número de linfocitos por mm^2 de la placa carotídea mediante el método de Spearman.

RESULTADOS

RESULTADOS

1.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Como ya se mencionó en el Capítulo anterior, un total de 57 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 2 fueron intervenidos de ambas carótidas durante el período de reclutamiento, lo que hace un total de 59 carótidas analizadas mediante el PET-TC con estenosis 70-99%. De las 59 carótidas analizadas con el PET-TC, 4 no fueron intervenidas (un paciente se negó a practicarse la intervención; otro paciente falleció antes de la intervención quirúrgica por un edema agudo de pulmón; y las otras dos carótidas no se procesaron adecuadamente para su análisis histológico), lo que hacen un total de 55 carótidas analizadas mediante PET-TC e histología de la placa.

Se ha creado un Grupo Control, formado por las carótidas contralaterales de cada paciente. En este Grupo Control se incluyeron un total de 55 carótidas (ya que de los 57 pacientes incluidos, 2 de ellos fueron intervenidos de ambas carótidas, y por tanto esas 2 carótidas pertenecen al grupo de carótidas intervenidas).

En la figura 22 se muestra el esquema gráfico de la muestra de este estudio.

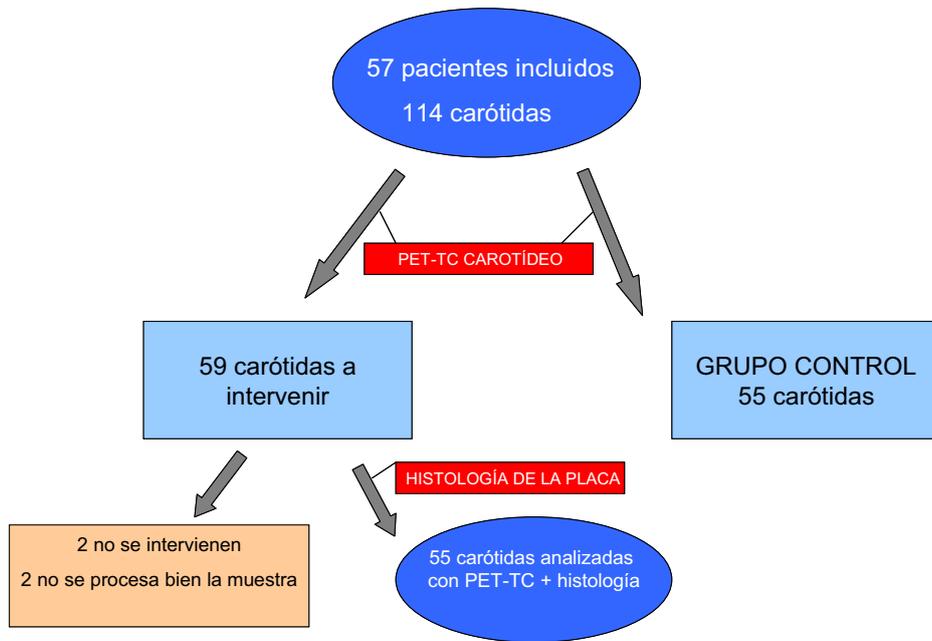


Figura 22 Representación gráfica de la muestra del estudio

2.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES

2.1 Variables demográficas de los pacientes

La media de edad de los pacientes de la muestra fue de 69 años (rango: 46-81), siendo el 79% varones (n=45) y el 21% mujeres (n=12). El 77% de ellos presentaban antecedentes de tabaquismo (n=44), un 47% eran diabéticos (n=27), un 79% presentaban Hipertensión Arterial (HTA) (n=45), y el 72% dislipemia (n=41).

El 26% de los pacientes incluidos en la muestra presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica (n=15), otro 26% antecedentes de accidentes cerebrovasculares (n=15), un 12% estaban diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (n=7), y el 8% presentaban insuficiencia renal (n=5), de los cuales tres pacientes estaban en hemodiálisis.

En la tabla 9 se muestran los datos demográficos de los pacientes incluidos.

Tabla 9 Datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio

	n: 57
Edad	69 (r:46-81)
Sexo (♂/♀)	79%/21% (n:45/12)
Tabaquismo	77% (n:44)
Diabetes Mellitus	47% (n:27)
Hipertensión arterial	79% (n:45)
Dislipemia	72% (n:41)
Cardiopatía isquémica	26% (n:15)
ACV previo	26% (n:15)
EPOC	12% (n:7)
IRC	8% (n:5, de los cuales 3 en diálisis)

2.2.- Variables operatorias de las carótidas intervenidas

De las 55 carótidas intervenidas, 15 de ellas (27%) correspondía a estenosis sintomáticas y 40 a estenosis asintomáticas (73%).

En cuanto al lado intervenido, en el 42% de los casos (n=23) fue el lado izquierdo y en el 58% de los casos (n=32) el derecho.

Se empleó anestesia locoregional en 10 carótidas (18%) y anestesia general en el resto (n=45 ; 82%).

La tromboendarterectomía fue la técnica empleada en la mayoría de las carótidas intervenidas en nuestra muestra, con un total de 53, lo que representa el 96% de los casos, mientras que la técnica de eversión se utilizó en 2 de ellos, lo que representa el 4%.

La derivación con shunt fue necesaria en 23 carótidas (42%).

En cuanto al cierre de la carótida, 39 de ellas fue con parche de Dacron (71%), 13 mediante parche de vena safena interna perimaleolar del propio paciente (24%) y una mediante parche de PTFE (2%). En las dos carótidas intervenidas mediante técnica de eversión, se realizó un cierre directo de la arteria.

La media de duración de la intervención quirúrgica fue de 120 minutos (rango: 85 – 210) con un tiempo medio de clampaje carotídeo de 46 minutos (rango: 16 – 65).

A continuación se resumen en la tabla 10 los resultados de las variables operatorias analizadas y su representación gráfica correspondiente.

Tabla 10 Variables operatorias de las carótidas intervenidas

	n: 55
Clínica (sintomáticas / asintomáticas)	15 (27%) / 40 (73%)
Lado intervenido (izquierdo / derecho)	23 (42%) / 32 (58%)
Anestesia (local / general)	10 (18%) / 45 (82%)
Técnica quirúrgica (endarterectomía / eversión)	53 (96%) / 2 (4%)
Shunt (sí / no)	23 (42%) / 32 (58%)
Parche (dacron / vena / PTFE)	39 (71%) / 13 (24%) / 1 (2%)
Duración intervención (en minutos)	120 (r:85-210)
Tiempo de clampaje (en minutos)	46 (r:16-65)

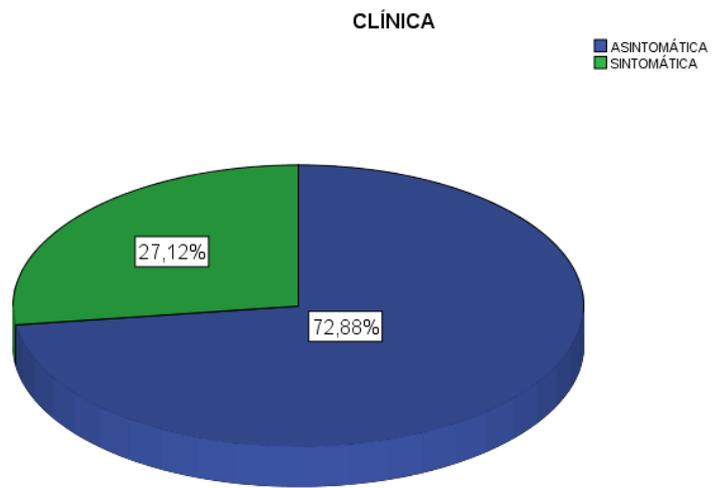


Figura 23 Representación gráfica de la variable CLÍNICA en la muestra.

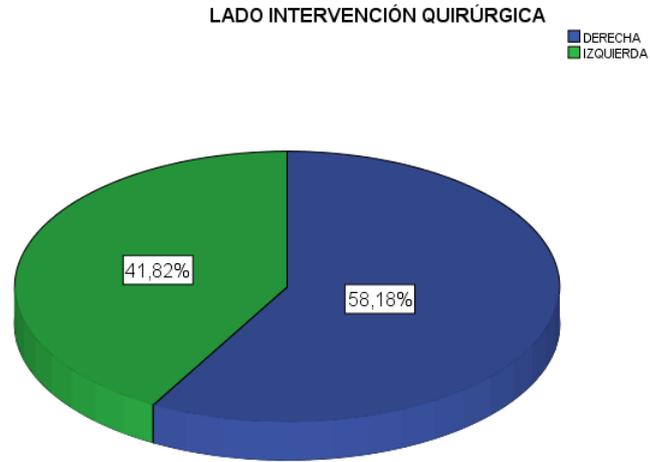


Figura 24 Representación gráfica de la variable LADO INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA en la muestra.

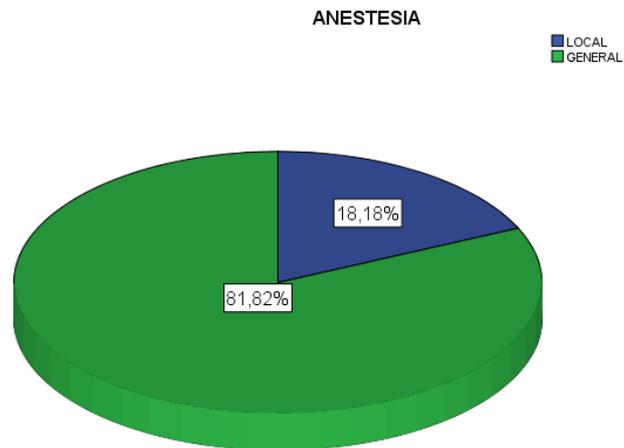


Figura 25 Representación gráfica de la variable ANESTESIA en la muestra.

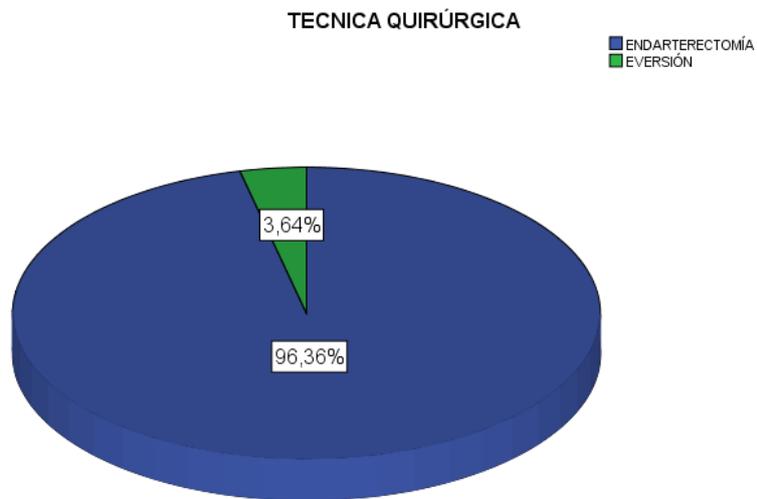


Figura 26 Representación gráfica de la variable *TÉCNICA QUIRÚRGICA* en la muestra.

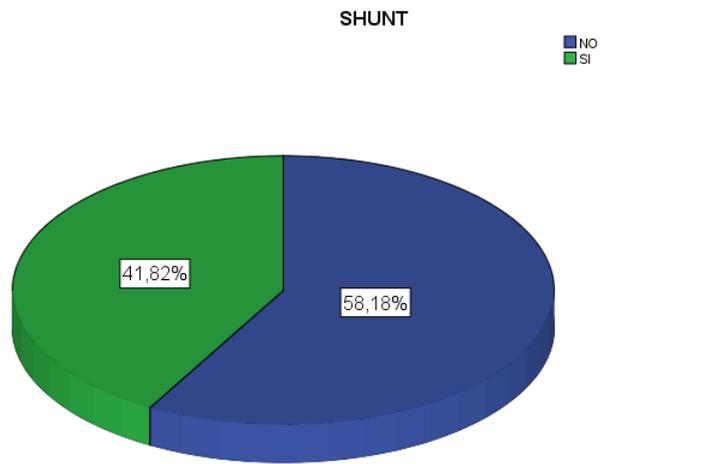


Figura 27 Representación gráfica de la variable SHUNT en la muestra.

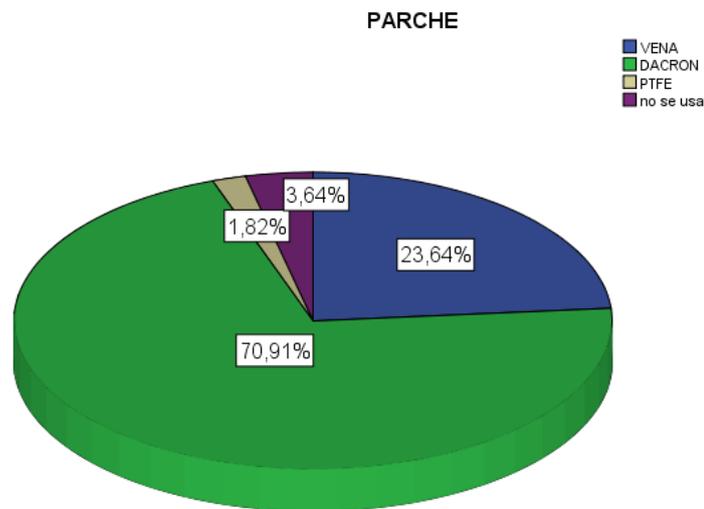


Figura 28 Representación gráfica de la variable PARCHE en la muestra.

2.3.- Variables recogidas en el PET-TC carotídeo.

Las variables analizadas en el PET-TC carotídeo han sido:

- SUV carotídeo del lado intervenido
- SUV yugular del lado intervenido
- SUV carotídeo del lado no intervenido
- SUV yugular del lado no intervenido
- TBR del lado intervenido
- TBR del lado no intervenido

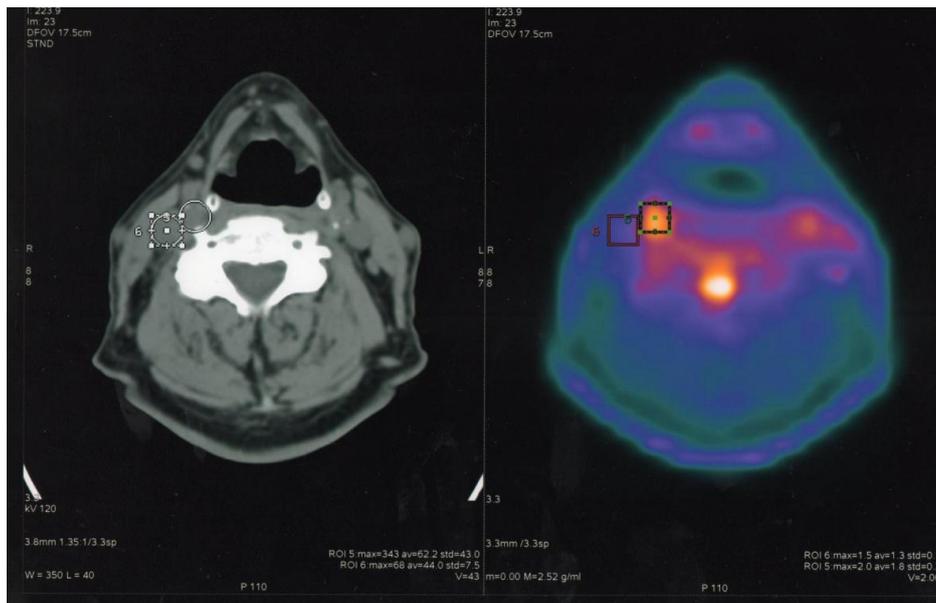


Figura 29 Imagen de fusión PET-TC carotídeo en corte axial donde se aprecia la captación metabólica en la carótida derecha.

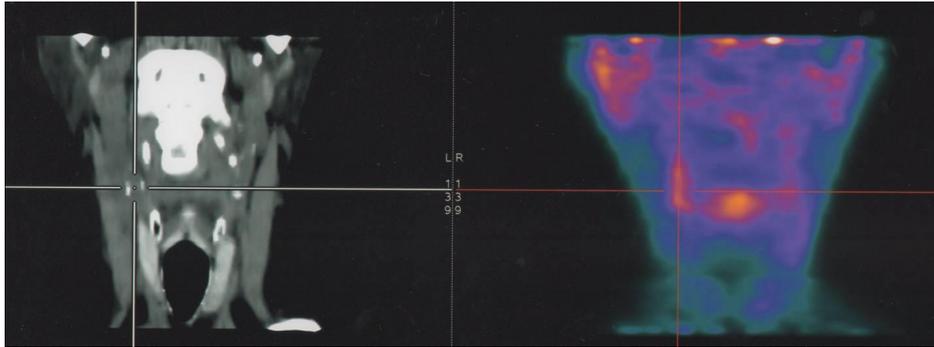


Figura 30 *Imagen de fusión PET-TC carotídeo en corte coronal donde se aprecia la captación metabólica en la carótida derecha.*

A continuación, en la tabla 11, se muestran los resultados de estas variables en las 55 carótidas intervenidas. Como hemos detallado en la Metodología, se analizaron mediante PET-TC un total de 59 carótidas, pero 4 de las incluidas en este grupo no se llegaron a intervenir finalmente (un paciente se negó a practicarse la intervención; otro paciente falleció antes de la intervención quirúrgica por un edema agudo de pulmón; y las otras dos carótidas no se

procesaron adecuadamente para su análisis histológico), por lo que se han excluido del análisis global.

Tabla 11 Resultados de las variables analizadas en el PET-TC carotídeo en el grupo de las carótidas intervenidas (n=55).

Identificación numérica de carótida	SUV carotídeo	SUV yugular	TBR
1	----	----	----
2	1,60	1,17	1,36
3	1,79	1,52	1,17
4	----	----	----
5	2,74	1,66	1,65
6	1,50	1,14	1,31
7	1,90	1,44	1,31
8	2,52	2,39	1,05
9	3,23	1,20	2,69
10	2,20	1,30	1,69
11	2,30	1,10	2,09
12	2,27	1,64	1,38
13	2,27	1,50	1,51
14	1,69	1,65	1,02

Identificación numérica de carótida	SUV carotídeo	SUV yugular	TBR
15	2,40	1,75	1,37
16	1,56	1,27	1,22
17	1,73	1,57	1,10
18	2,40	1,30	1,84
19	2,19	1,00	2,19
20	1,51	1,19	1,26
21	2,30	1,40	1,64
22	1,40	1,20	1,16
23	1,85	1,45	1,27
24	2,28	1,80	1,26
25	1,69	1,65	1,02
26	1,90	1,40	1,36
27	1,66	1,87	,88
28	2,40	1,30	1,84
29	2,24	1,60	1,40
30	2,32	1,70	1,36
31	2,31	1,70	1,36
32	3,38	1,99	1,69
33	1,80	1,55	1,16
34	2,07	1,75	1,18

RESULTADOS

Identificación numérica de carótida	SUV carotídeo	SUV yugular	TBR
35	1,87	1,27	1,47
36	2,07	1,30	1,59
37	2,46	1,23	2,00
38	2,46	1,23	2,00
39	2,26	1,44	1,57
40	2,00	1,70	1,17
41	2,40	1,37	1,75
42	2,28	2,09	1,09
43	1,73	1,99	,86
44	2,33	2,25	1,03
45	2,00	1,73	1,15
46	2,40	1,37	1,75
47	2,77	2,05	1,35
48	1,63	1,28	1,27
49	1,63	1,31	1,24
50	2,51	1,34	1,87
51	2,14	2,01	1,06
52	1,65	1,51	1,09
53	1,91	1,84	1,03
54	----	----	----

Identificación numérica de carótida	SUV carotídeo	SUV yugular	TBR
55	2,87	2,28	1,25
56	1,33	,92	1,44
57	-----	-----	-----
58	1,86	1,06	1,75
59	2,40	1,80	1,33

2.4.- Variables resultantes del estudio anatomopatológico de la placa carotídea.

Macroscópicamente se tallaron las placas remitidas en tres dimensiones valorando finalmente como referencia el eje longitudinal. En nuestras placas el tamaño variaba desde 1,2 cm a 5 cm con una media de 2.8 cm.

En el estudio histológico de las placas arterioscleróticas remitidas, en primer lugar se clasificó dichas placas en los ocho tipos de lesiones arterioscleróticas (American Heart Association SAC/Steering Committee): Tipo I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, y VI. Los porcentajes de nuestros casos fueron 0%, 0%, 0%, 1,8%, 47,3%, 23,6%, 16,4% y 10,9% respectivamente.

Tras el estudio macroscópico de la placa, se procedió al estudio y análisis histológico e inmunohistoquímico tal y como se ha descrito en el Capítulo de Metodología.

Las variables introducidas para su análisis en relación con el estudio anatomopatológico de la placa carotídea han sido:

- Tipo de placa (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, y VI)
- Presencia de macrófagos (no, +, ++, +++)
- Número de linfocitos por mm²
- Tamaño de la placa en cm
- CD34 (sí vs no)
- Presencia de linfocitos CD4 (no, +, ++, +++)
- Presencia de leucocitos Polimorfonucleares (sí vs no)
- Presencia de centro necrótico en la placa (sí vs no)
- Presencia de trombo en la placa (sí vs no)
- Placa fisurada (sí vs no)
- Presencia de cubierta fina fibrosa (sí vs no)
- Placa inflamada (sí vs no)
- Presencia de neovascularización en la placa (sí vs no)
- Placa vulnerable (sí vs no)

A continuación se muestra la tabla 12 con los resultados descriptivos de estas variables analizadas y la representación gráfica correspondiente.

Tabla 12 *Análisis descriptivo de las variables cualitativas resultantes del estudio histológico e inmunohistoquímico de la placa carotídea (n=55).*

Análisis descriptivo de las variables resultantes del estudio anatomopatológico de la placa	n: 55
-Tipo de placa carotídea (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI)	IV 1,8% (n:1) Va 47,3% (n:26) Vb 23,6% (n:13) Vc 16,4% (n:9) VI 10,9% (n:6)
-Presencia de macrófagos (no,+,++,+++)	No hay 36,4% (n:20) + 27,3% (n:15) ++ 34,5% (n:19) +++ 1,8% (n:1)
-Presencia de CD34+ (SI / NO)	SI 74,5% (n:41) NO 25,5% (n:14)
-Presencia de CD4+ (no,+,++)	No 12,7% (n:7) + 65,5% (n:36) ++ 21,8% (n:12)
-Presencia de PMN (SI / NO)	SI 12,7% (n:7) NO 87,3% (n:48)
-Presencia de centro necrótico (SI / NO)	SI 74,5% (n:41) NO 25,5% (n:14)
-Presencia de trombo (SI / NO)	SI 14,5% (n:8) NO 85,5% (n:47)
-Presencia de placa fisurada (SI / NO)	SI 23,6% (n:13) NO 76,4% (n:42)
-Presencia de cubierta fibrosa fina (SI / NO)	SI 41,8% (n:23) NO 58,2% (n:32)
-Placa positiva para inflamación (SI / NO)	SI 61,8% (n:34) NO 38,2% (n:21)
-Placa con neovascularización (SI / NO)	SI 69,1% (n:38) NO 30,9% (n:17)
-Placa vulnerable (SI / NO)	SI 65,5% (n:36) NO 34,5% (n:19)

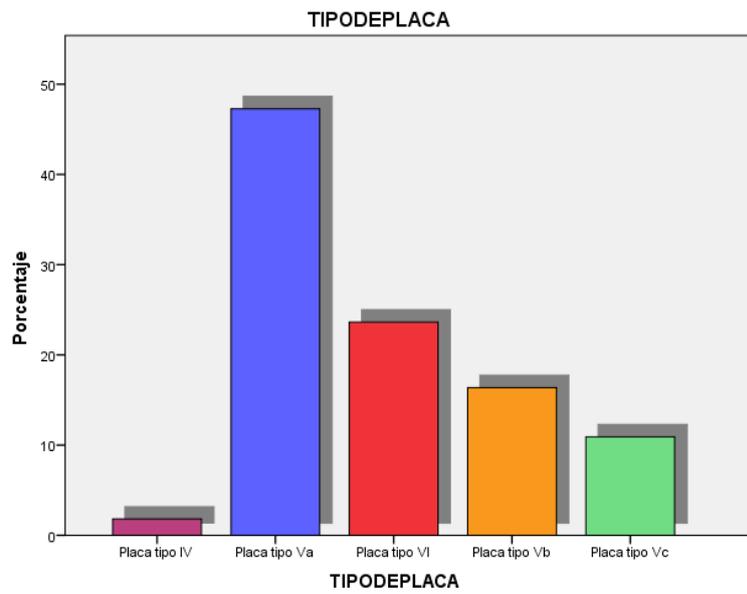


Figura 31 Representación gráfica de la variable TIPO DE PLACA en la muestra.

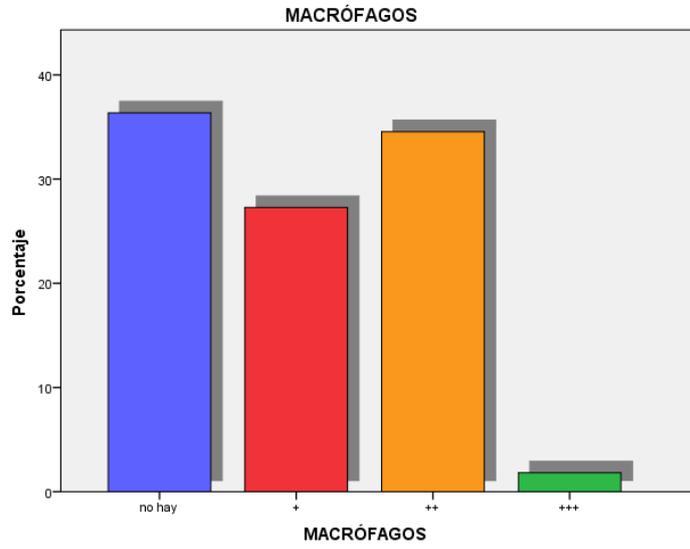


Figura 32 Representación gráfica de la variable MACRÓFAGOS en la muestra.

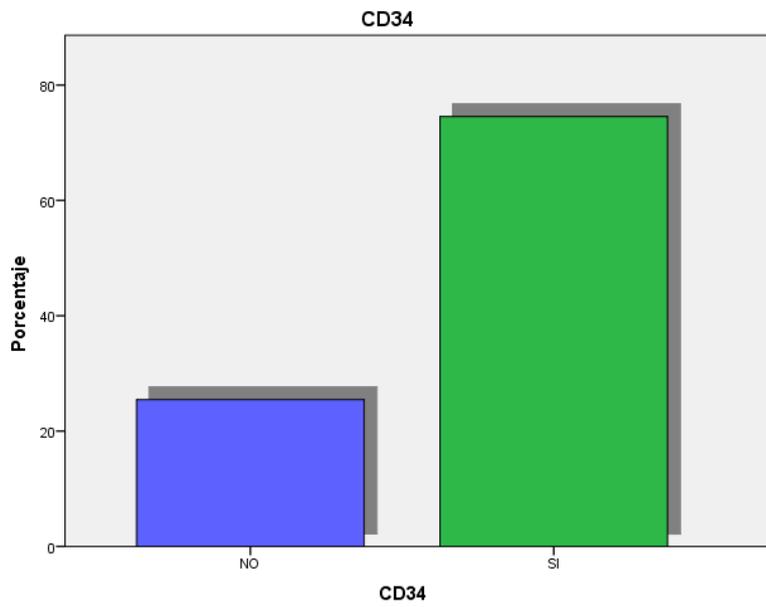


Figura 33 Representación gráfica de la variable CD34 en la muestra.

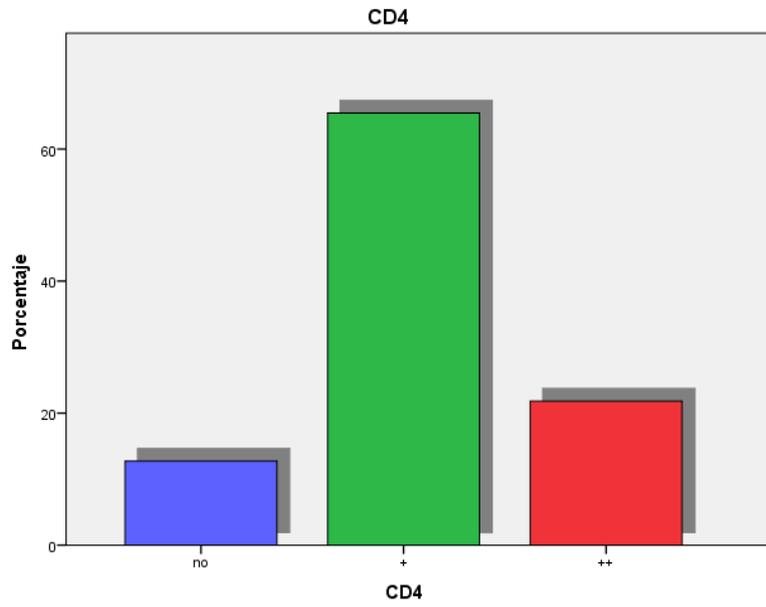


Figura 34 Representación gráfica de la variable CD4 en la muestra.

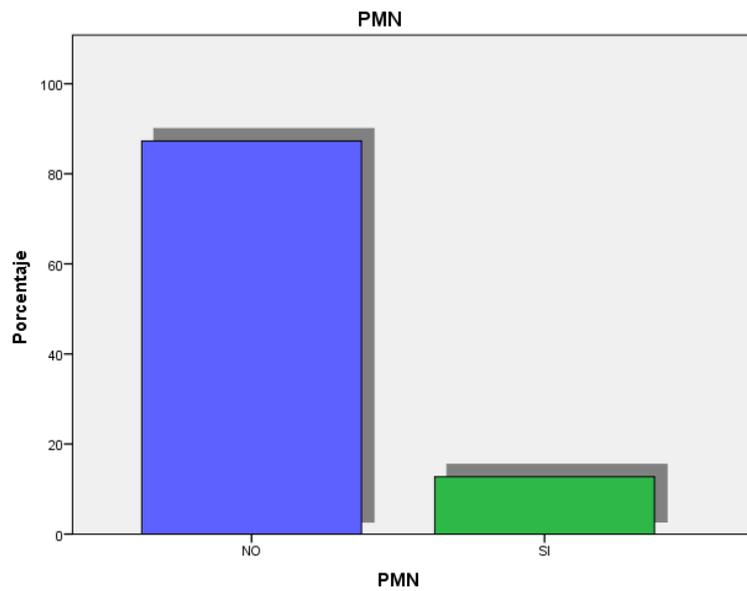


Figura 35 Representación gráfica de la variable PMN en la muestra.

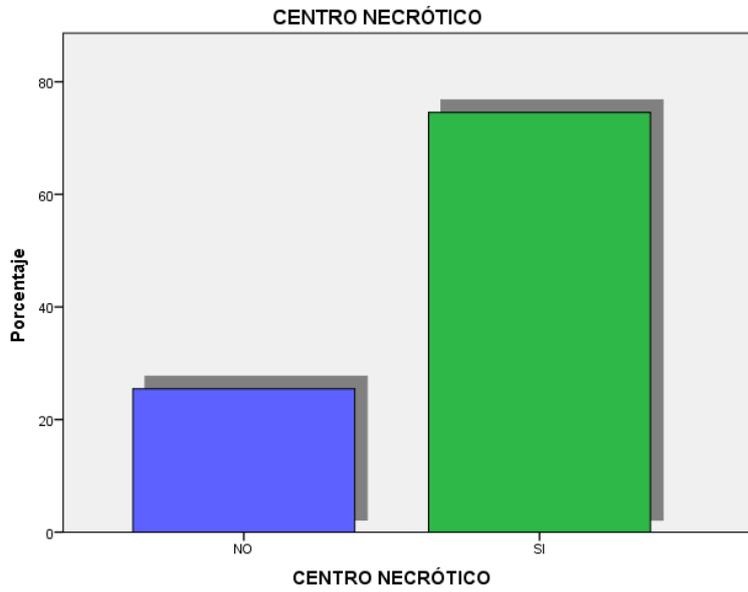


Figura 36 Representación gráfica de la variable *CENTRO NECRÓTICO* en la muestra.

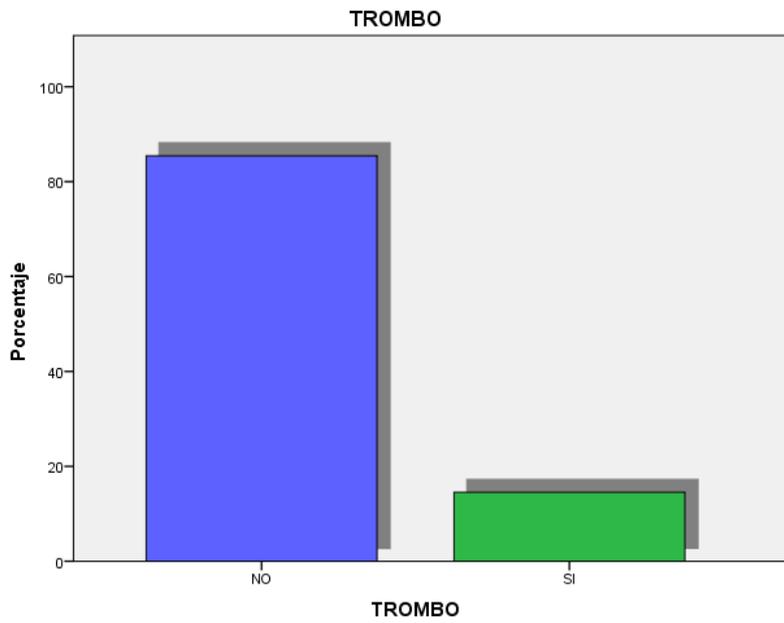


Figura 37 Representación gráfica de la variable *TROMBO* en la muestra.

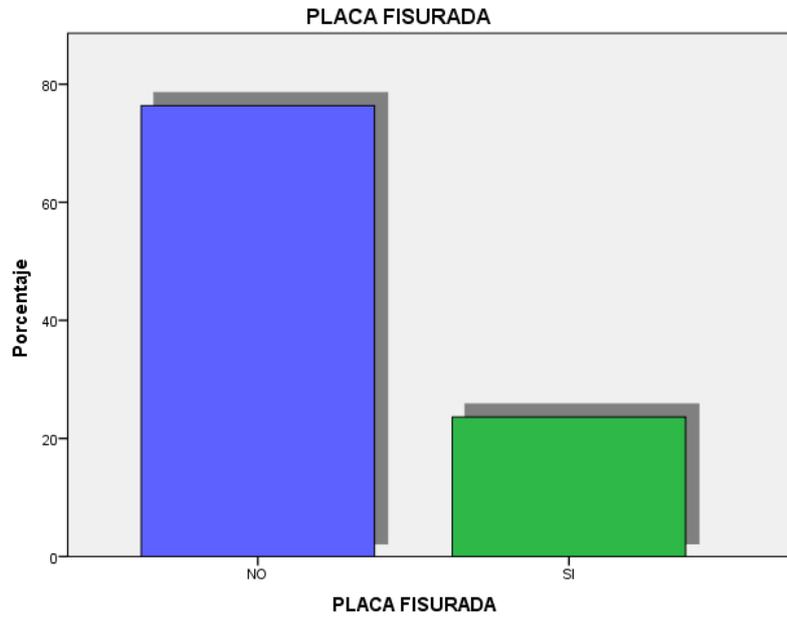


Figura 38 Representación gráfica de la variable PLACA FISURADA en la muestra.

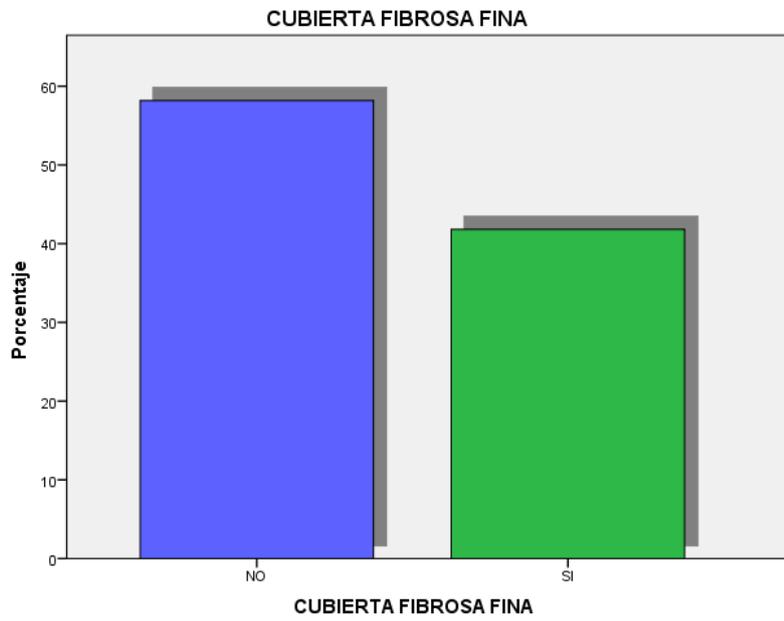


Figura 39 Representación gráfica de la variable CUBIERTA FIBROSA FINA.

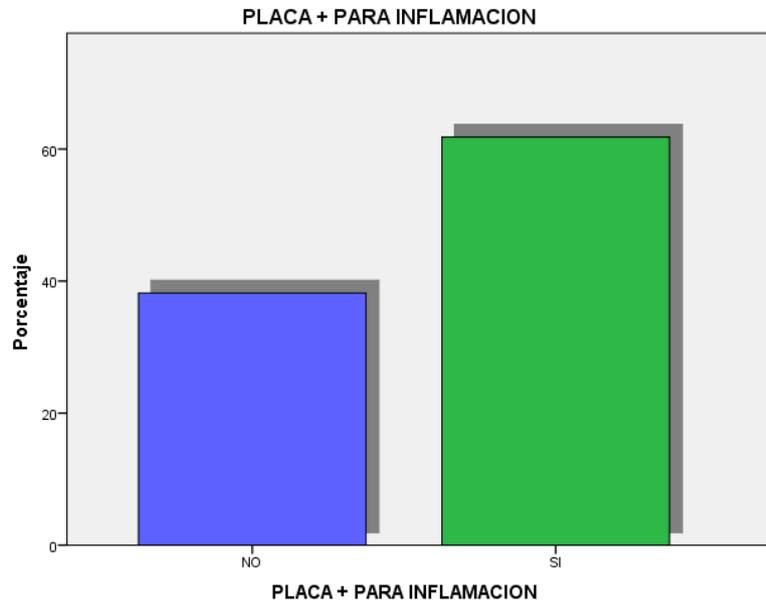


Figura 40 Representación gráfica de la variable *PLACA + PARA INFLAMACIÓN* .

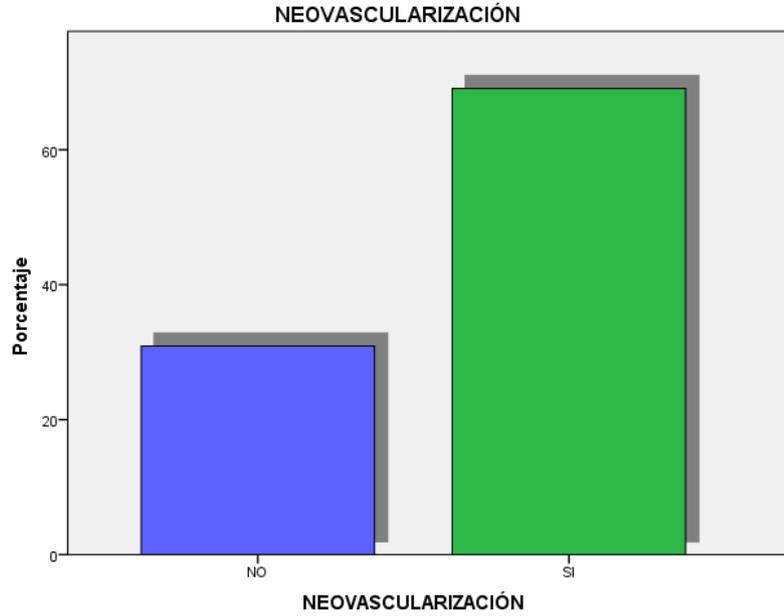


Figura 41 Representación gráfica de la variable *NEOVASCULARIZACIÓN* .

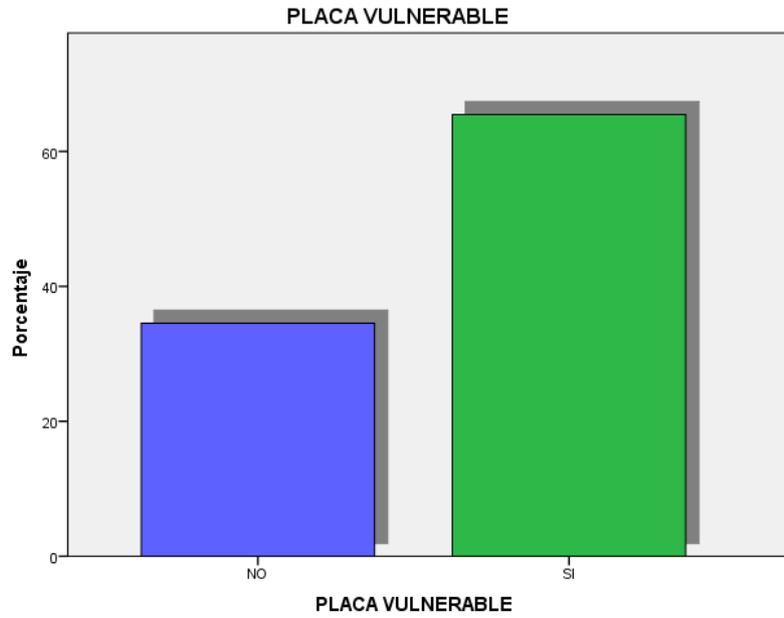


Figura 42 Representación gráfica de la variable *PLACA VULNERABLE* en la muestra.

En cuanto a las variables cuantitativas analizadas (número de linfocitos por mm^2 y tamaño de la placa en cm) a continuación se describen los resultados obtenidos en la tabla 13.

Tabla 13 *Análisis descriptivo de las variables cuantitativas resultantes del estudio histológico e inmunohistoquímico de la placa carotídea (n=55).*

Identificación numérica de carótida	Número de linfocitos por mm^2	Tamaño de la placa en cm	Identificación numérica de carótida	Número de linfocitos por mm^2	Tamaño de la placa en cm
1	----	----	31	145	2,5
2	162	2,3	32	62	1,5
3	88	1,4	33	60	2,0
4	----	----	34	97	1,7
5	302	2,2	35	239	2,2
6	111	1,8	36	125	3,0
7	0	2,0	37	128	1,0
8	82	3,5	38	165	2,0
9	198	2,3	39	50	1,5
10	185	3,2	40	67	2,0
11	128	2,1	41	42	2,0

RESULTADOS

Identificación numérica de carótida	Número de linfocitos por mm ²	Tamaño de la placa en cm	Identificación numérica de carótida	Número de linfocitos por mm ²	Tamaño de la placa en cm
12	126	2,9	42	61	2,2
13	135	2,0	43	33	3,0
14	106	2,5	44	0	2,0
15	289	2,0	45	117	3,0
16	129	2,0	46	134	5,0
17	120	2,0	47	207	3,2
18	47	2,0	48	95	2,1
19	154	3,5	49	0	2,2
20	98	2,0	50	221	2,5
21	150	2,5	51	0	2,5
22	41	2,4	52	85	2,8
23	85	3,1	53	60	4,1
24	50	2,0	54	----	----
25	77	2,0	55	222	3,0
26	78	2,0	56	48	1,2
27	18	3,5	57	----	----
28	135	3,0	58	0	2,0
29	61	1,5	59	0	2,5
30	130	2,5			

Tras la valoración del estudio inmunohistoquímico se llegó a varias conclusiones finales como es que, en todos los casos que presentaban inflamación el componente inflamatorio crónico dominante eran linfocitos T con tan solo muy aisladas células B acompañantes y que únicamente en dos placas había un predominio de células plasmáticas asociado a linfocitos T (3%). Tan solo en siete placas no se observó componente linfocitario asociado (12%). De todas las placas con predominio de linfocitos T todas ellas mostraban un predominio claro de linfocitos CD4 frente a los linfocitos CD8 (80%) menos dos casos en los que el predominio era de linfocitos CD8 (3%). Curiosamente en nuestras placas no se observó presencia de polimorfonucleares tan solo muy aislados en ocho de nuestros casos. De todas las placas la mayoría mostraba presencia de macrófagos (77%) y tan solo 13 casos no mostraban presencia de ellos (23%).

En cuanto a la densidad de linfocitos CD4 por milímetro cuadrado en nuestros casos variaba desde 18 hasta 302 con una media de 115 linfocitos por milímetro cuadrado.

2.5 ICONOGRAFÍA DEL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS
PLACAS CAROTÍDEAS



Figura 43 *Imagen macroscópica de una placa carotídea recién endarterectomizada.*



Figura 44 a *Imagen macrosópica de una placa carotídea endarterectomizada tras su fijación en formolaldehído, antes de su tallaje para el análisis histopatológico.*



Figura 44 b *Imagen macroscópica de una placa carotídea endarterectomizada tras su fijación en formaldehído, antes de su tallaje para el análisis histopatológico.*

2.5.1 Placas fibrosas y/o calcificadas (inactivas):

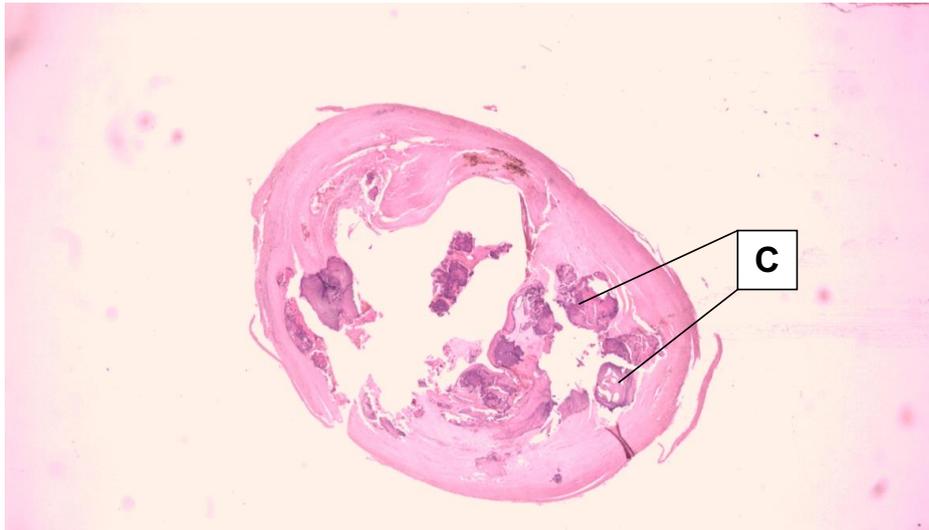


Figura 45 Corte histológico transversal de una placa fibrosa extensamente calcificada (C). Tinción Hematoxilina-eosina – 2,5 x



Figura 46 Mayor aumento de la misma placa de la imagen anterior con fibrosis (F) y calcificación. Tinción Hematoxilina-eosina – 10 x

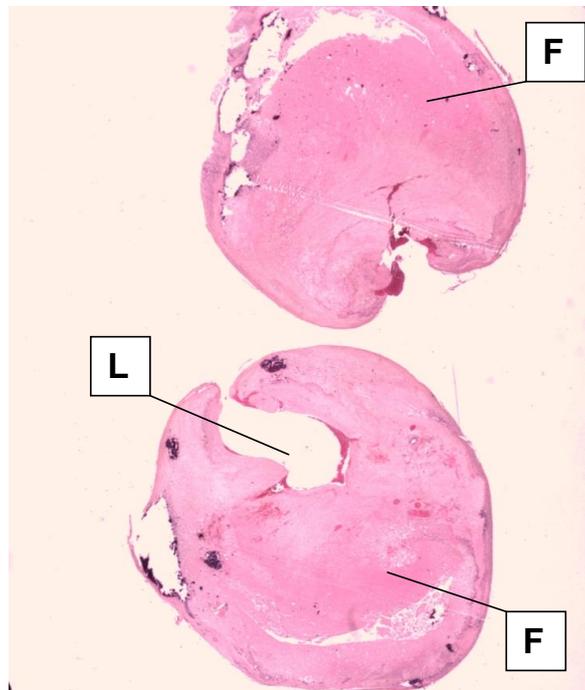


Figura 47 Placa fibrosa (F) con estenosis severa luminal (L).. Tinción Hematoxilina-eosina – 2,5 x

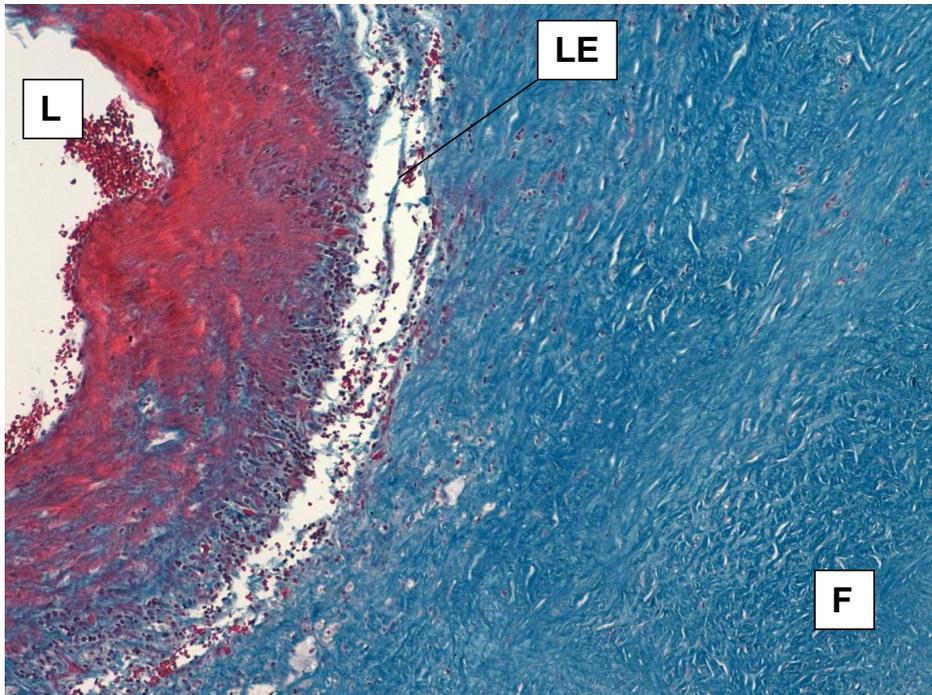


Figura 48 *Placa fibrosa con componente inflamatorio crónico (I) y fibrosis parietal (F). L: luz vascular. Tinción Hematoxilina-eosina. 4 x*

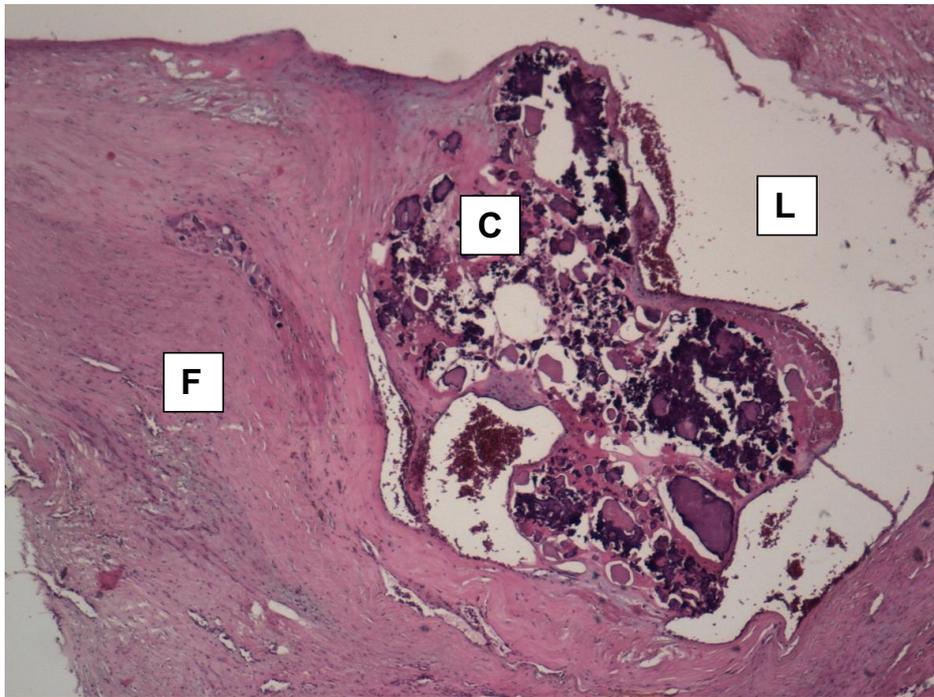


Figura 49 Corte transversal de una placa calcificada (C) con importante fibrosis asociada (F). L: luz vascular.

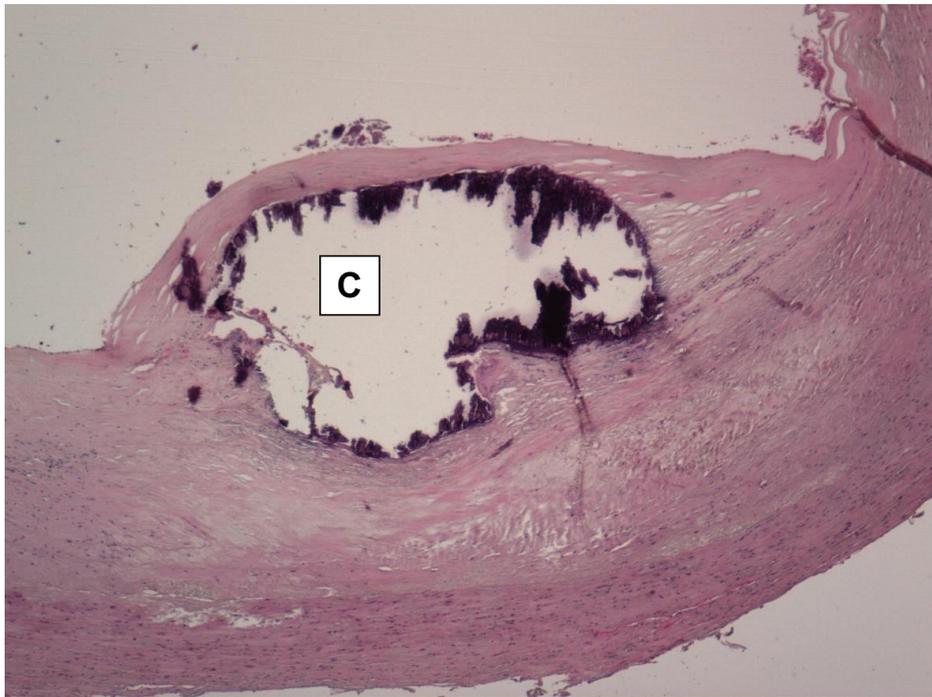


Figura 50 *Placa fibrosa con calcificación focal (C) de la pared. Tinción Hematoxilina-eosina. 4 x*

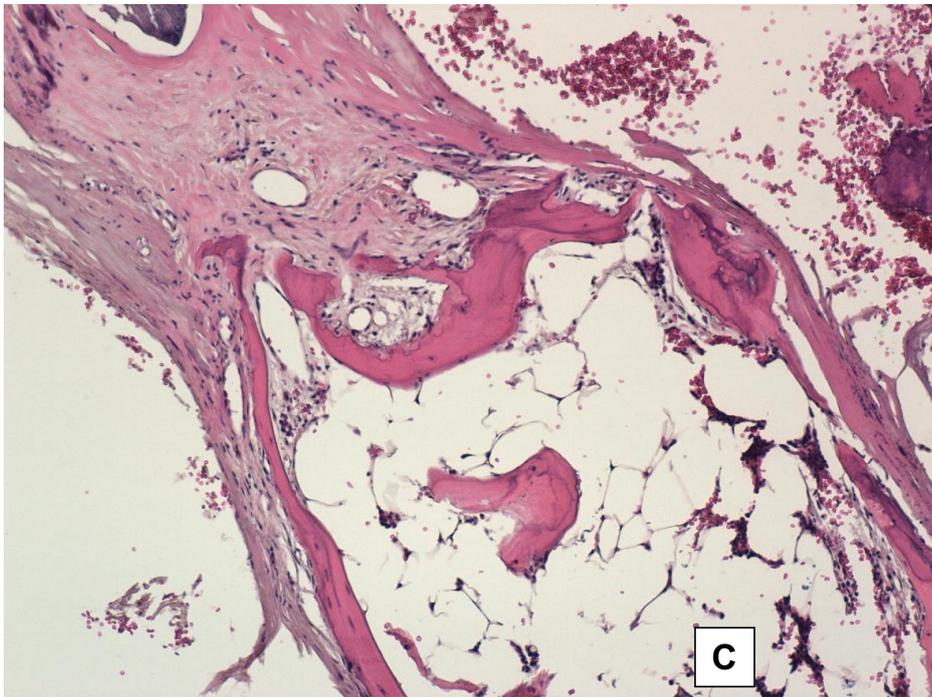


Figura 51 *Placa fibrosa con osificación parietal con médula ósea grasa y focos de hematopoyesis (O). Tinción Hematoxilina-eosina. 4 x*

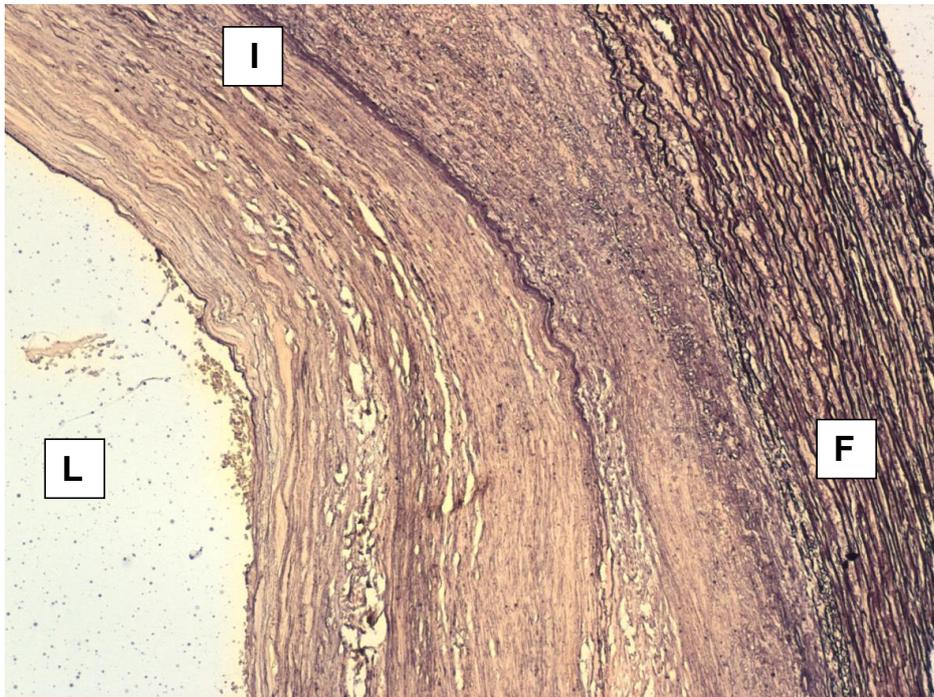


Figura 52 Tinción de Orceína que evidencia las fibras elásticas (F) y la lámina elástica interna fisiológica (I) en la parte superior con desestructuración progresiva de las mismas en la parte inferior de la imagen. 10x

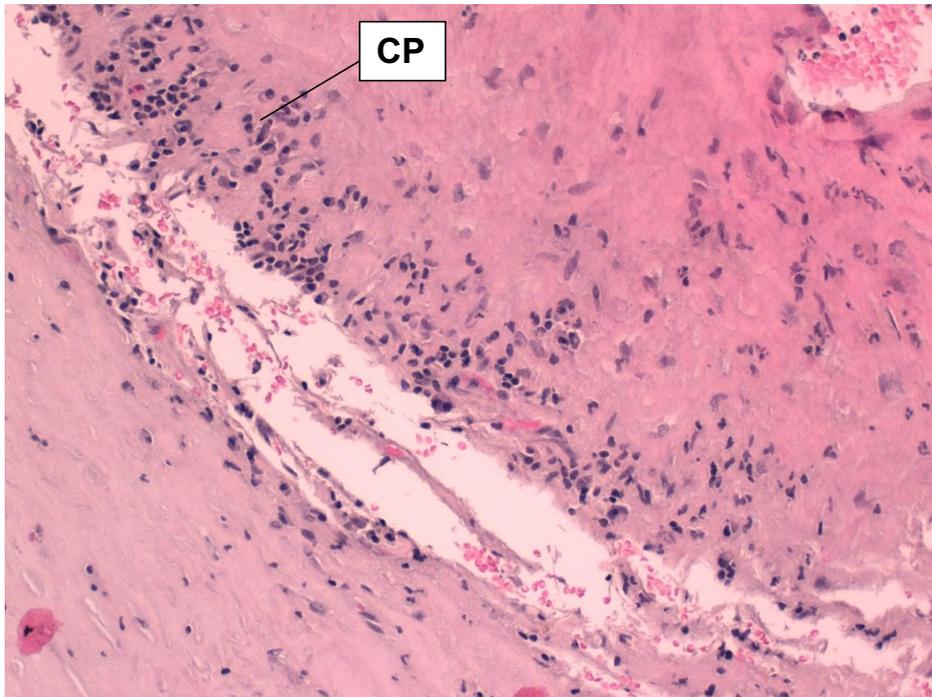


Figura 53 Placa fibrosa con presencia de abundantes células plasmáticas (CP).
Tinción Hematoxilina-eosina. 20 x

2.5.2 Macrófagos (CD68):

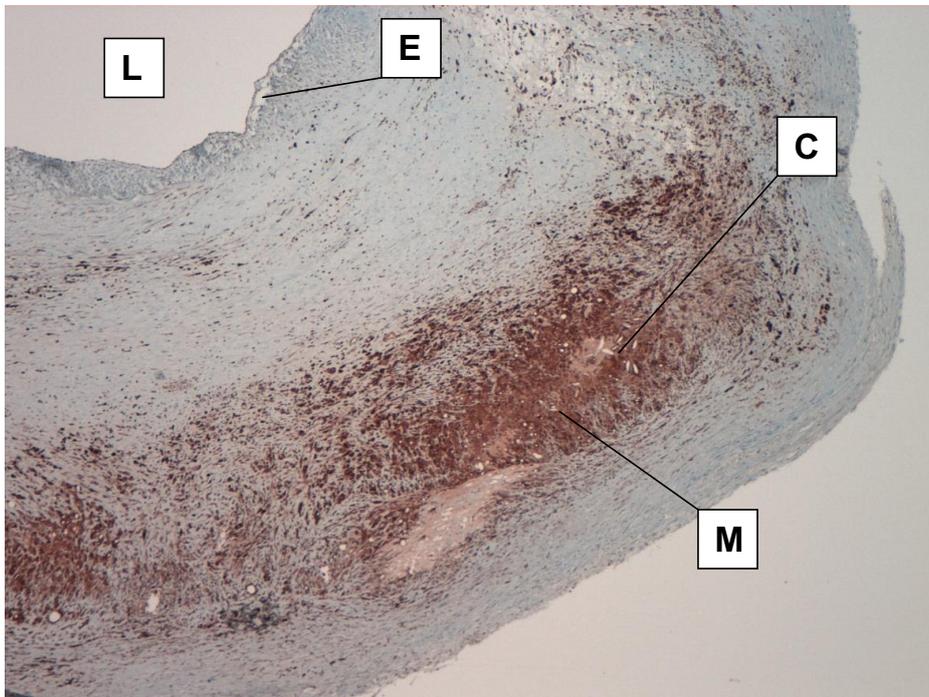


Figura 54 Depósitos anómalos de macrófagos (M) a nivel de la capa media con inmunotinción para CD68 junto a cristales de colesterol (C). En la esquina superior izquierda se observa la luz arterial (L) con el endotelio vascular (E). 10x

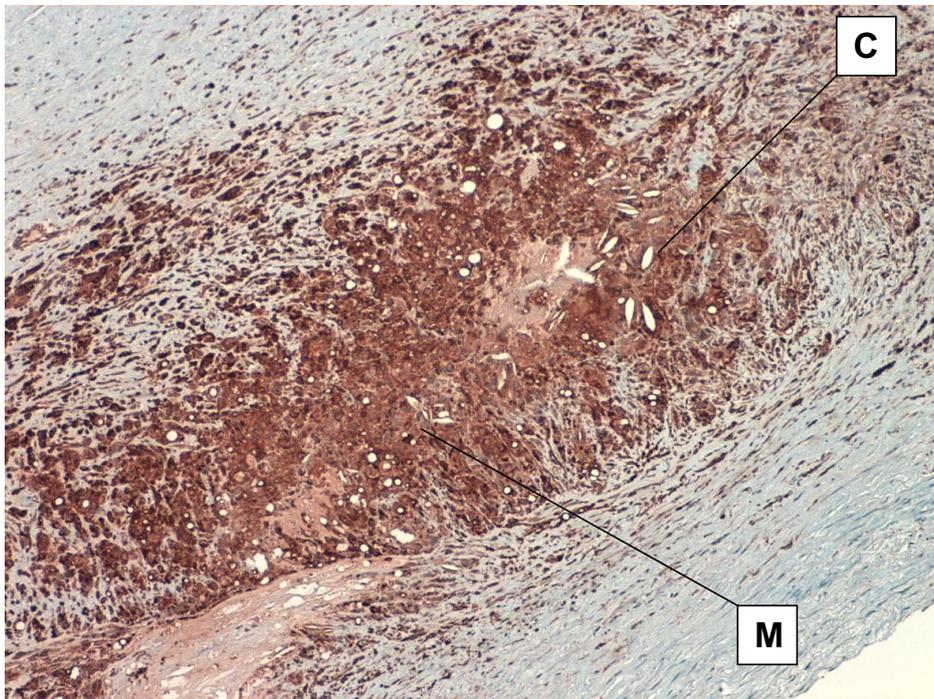


Figura 55 Mayor aumento de la imagen anterior. 20 x

2.5.3 Linfocitos CD4:

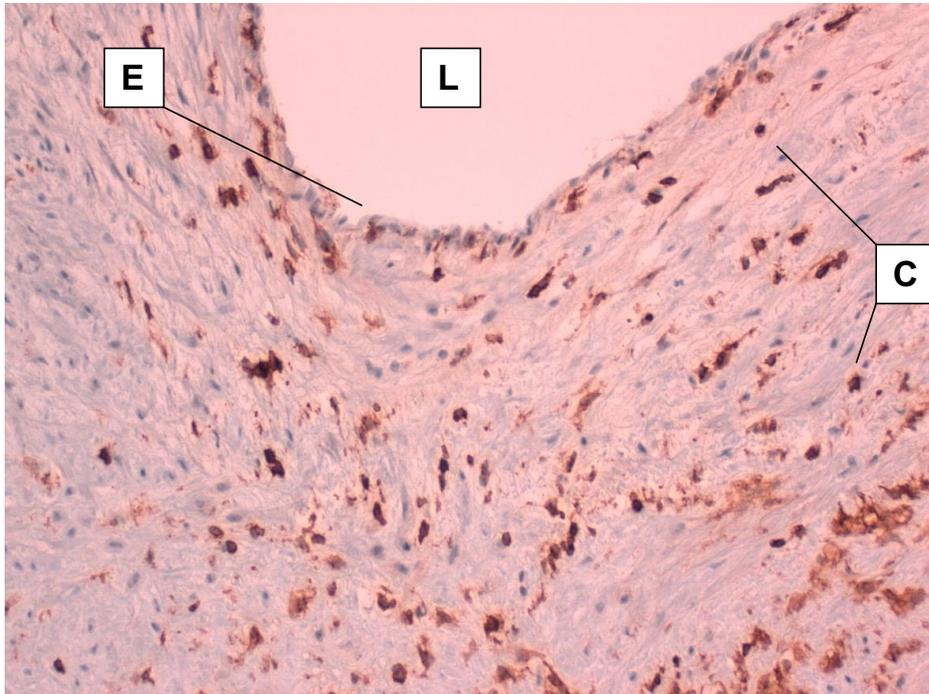


Figura 56 Presencia de linfocitos CD4 (C) en la pared vascular. En la parte superior la luz vascular (L) con el endotelio (E). 20 x

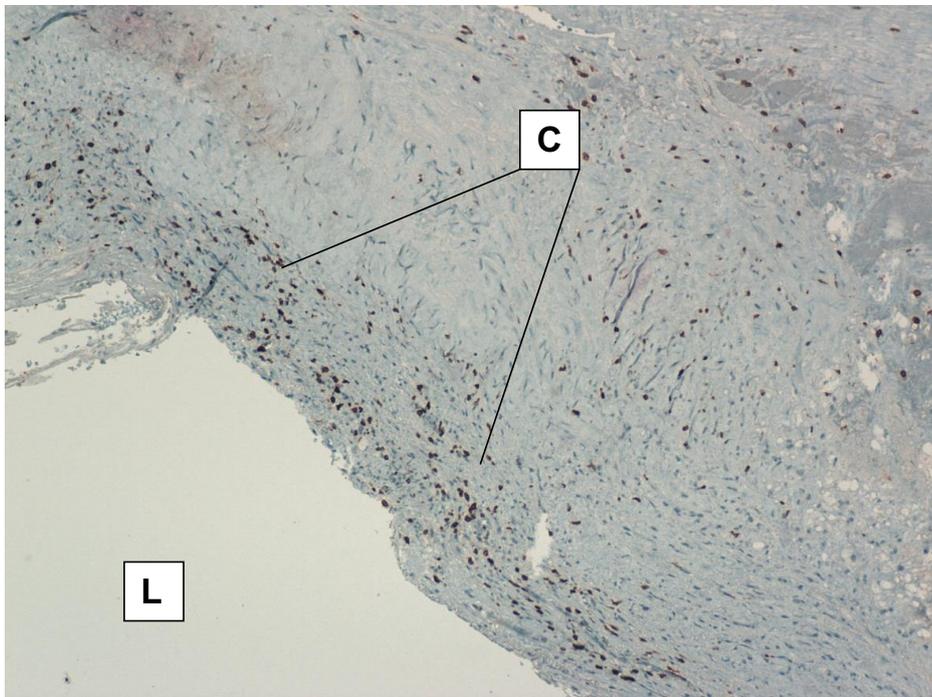


Figura 57 Placa fibrosa con doble tinción inmunohistoquímica para linfocitos T CD4 (C) y linfocitos T CD8, destacando que la totalidad de la población linfocitaria es CD4. 10 x

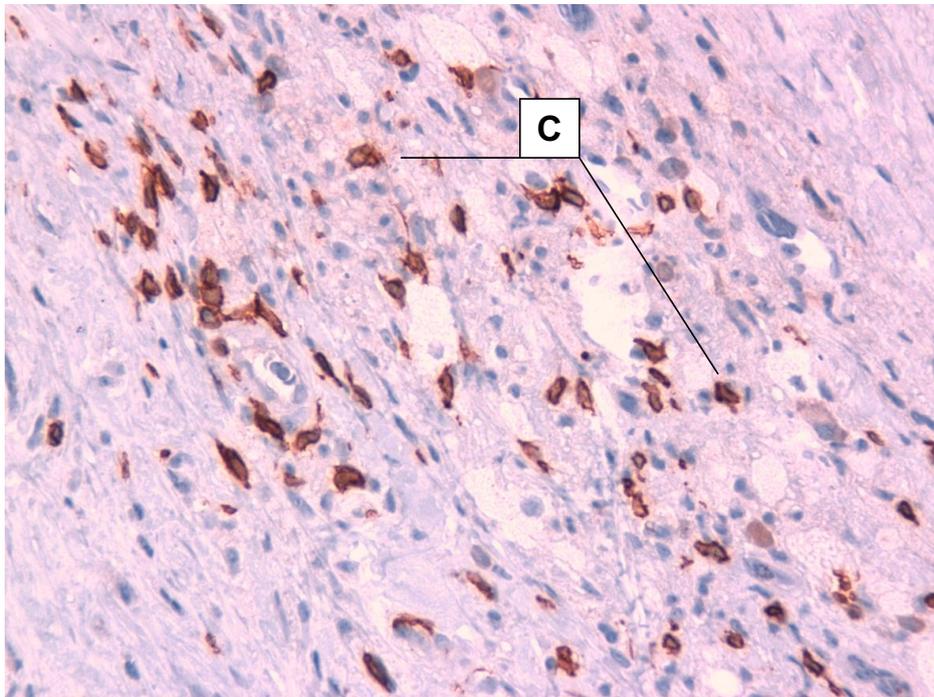


Figura 58 *Detalle histológico de la inmunotinción para linfocitos T CD4 (C).*
40x

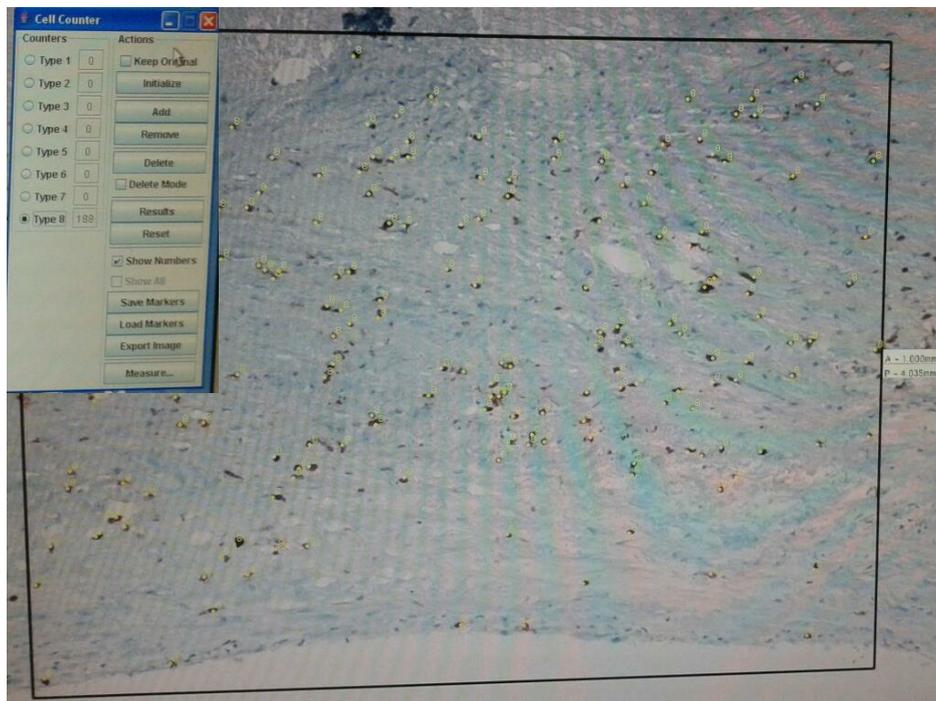


Figura 59 Programa de contaje manual (ImageJ) para medir la densidad linfocitaria por milímetro cuadrado partiendo de imágenes seleccionadas y obtenidas con un microscopio de imagen Leica DMD 108.

2.5.4 Placa fisurada:

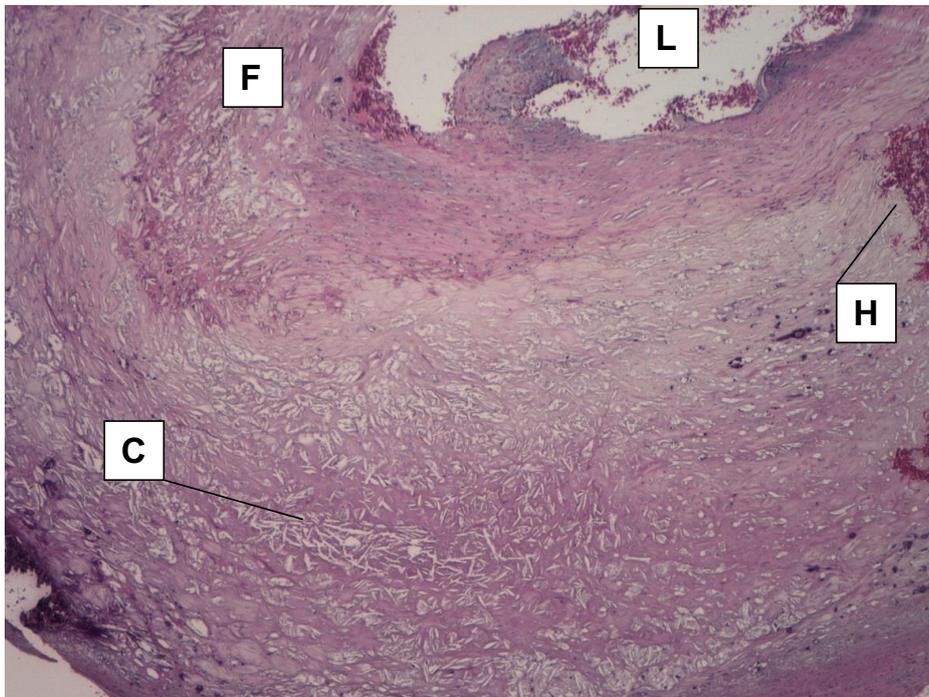


Figura 60 Corte transversal de una placa fisurada con importante fibrosis parietal (F), abundantes cristales de colesterol (C) y presencia de acúmulos de hemáties en pared (H). L: luz vascular. Tinción Hematoxilina-eosina. 4 x

2.5.5 Cubierta fibrosa fina:

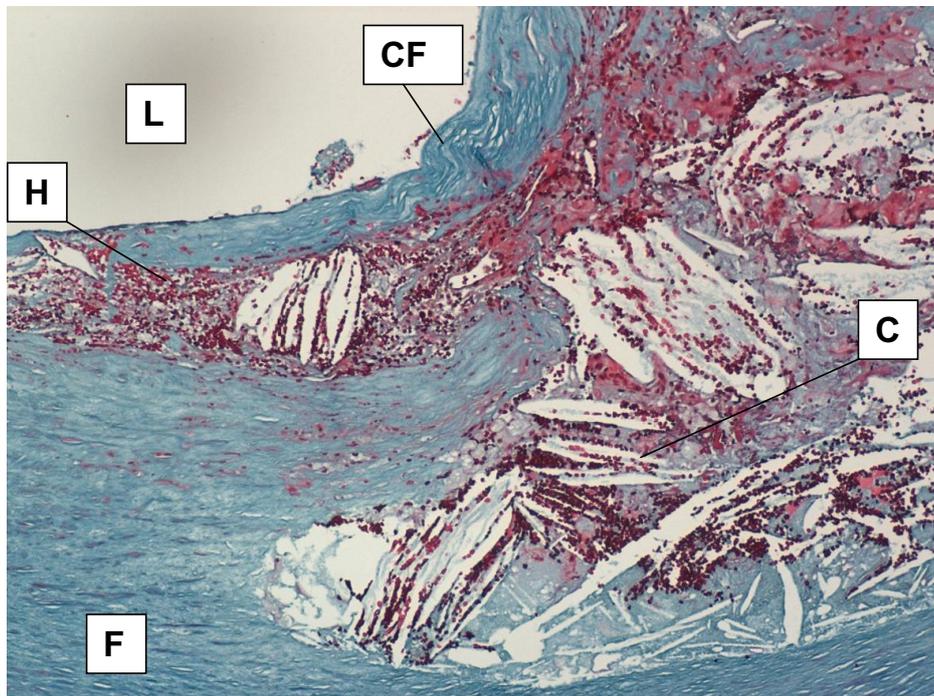


Figura 61 Corte transversal de una placa fisurada en el que se aprecia la luz vascular (L), con presencia de una cubierta fibrosa fina (CF), evidente fibrosis parietal (F), abundantes depósitos de cristales de colesterol (C) y presencia de hematíes en la pared (H). Tinción tricrómico de Mason. 10 x.

2.5.6 Neoangiogénesis:

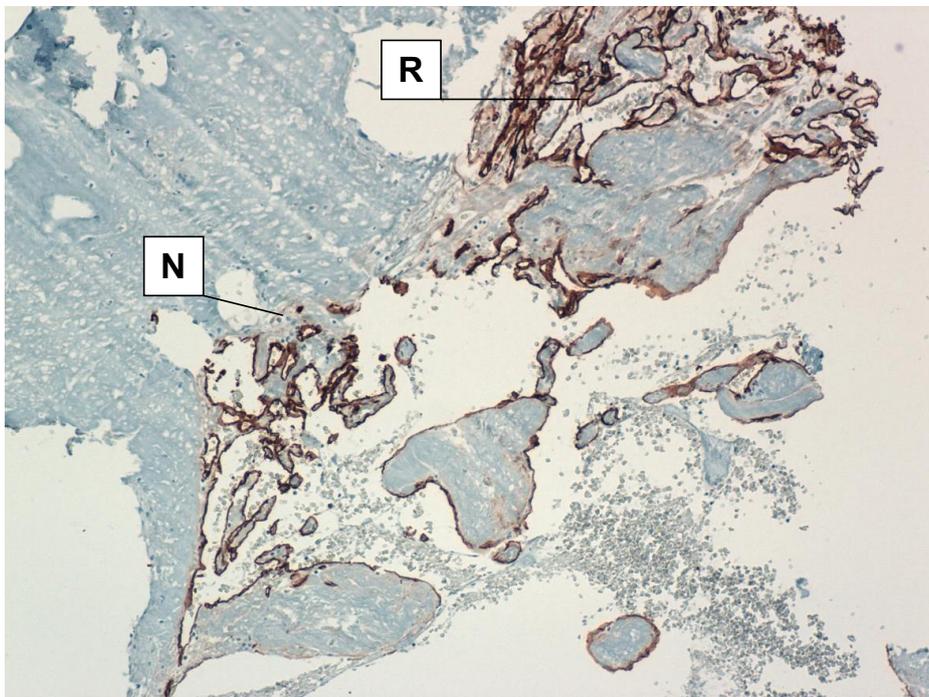


Figura 62 *Proceso de recanalización vascular (R) de un trombo con neoangiogénesis asociada (N) demostrada con inmunotinción CD34 (10 x).*

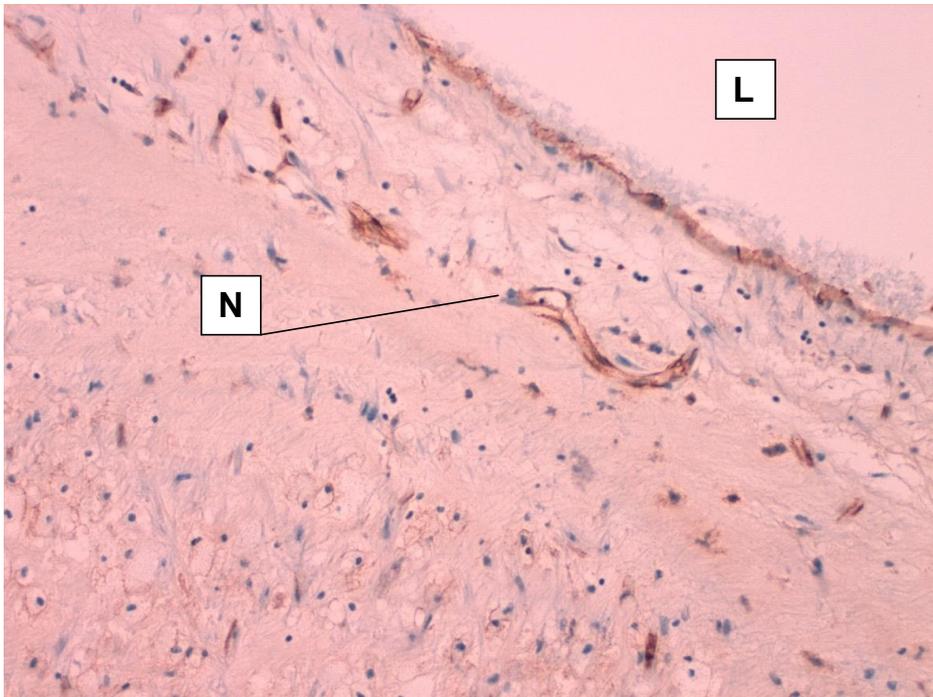


Figura 63 *Proceso de neogénesis vascular demostrada con inmunotinción CD34 (20 x).*

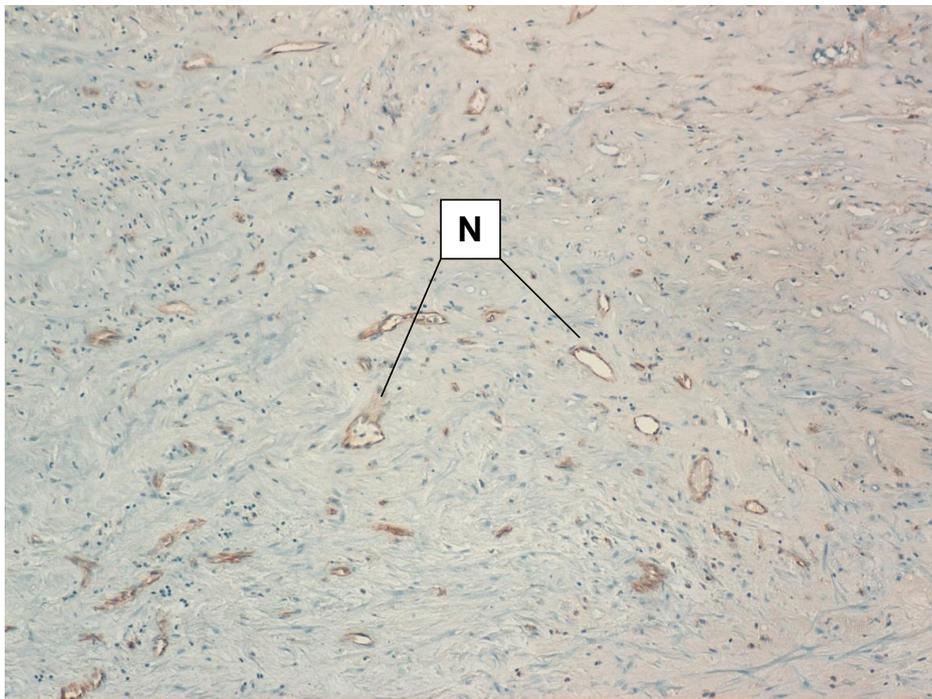


Figura 64 Marcada neogénesis vascular (N) a nivel de la capa media de la arteria (CD 34 ; 20 x).

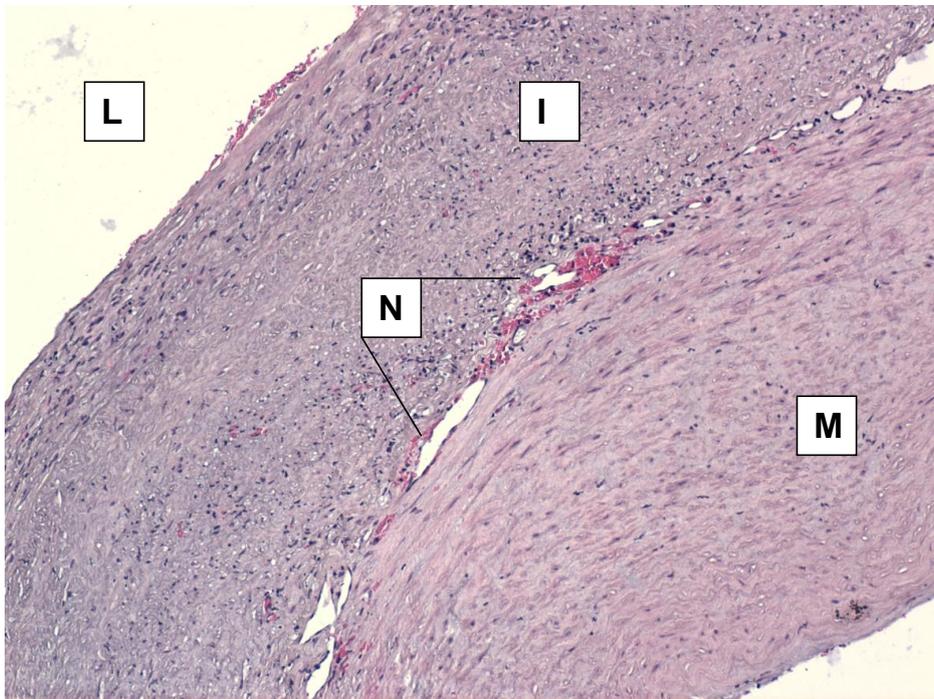


Figura 65 Corte transversal de una placa con la luz arterial (L), la túnica íntima (I) con marcada angiogénesis (N) y la túnica media (M). Tinción Hematoxilina-eosina; 10 x.

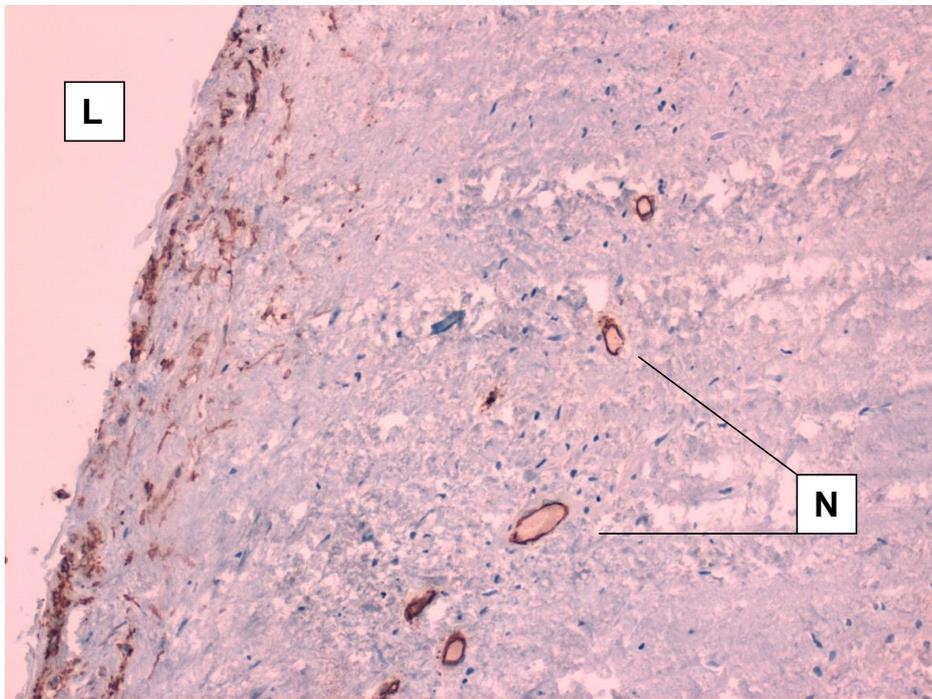


Figura 66 Proceso de neogénesis vascular (N) (CD 34 ; 20 x).

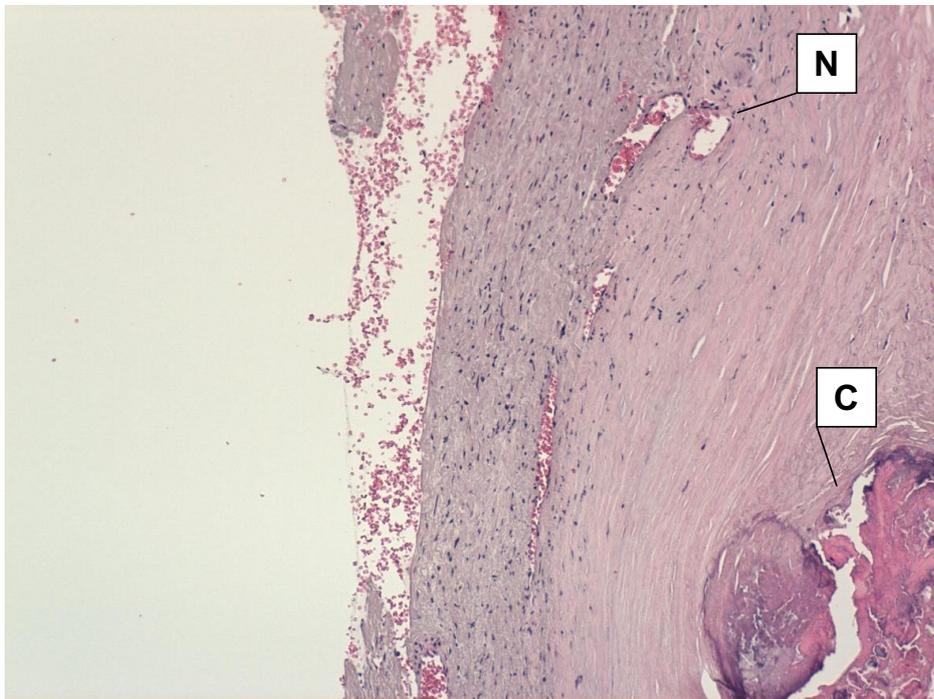


Figura 67 Placa fibrosa calcificada (C) con neogénesis vascular (N) (tinción Hematoxilina-eosina ; 10 x).

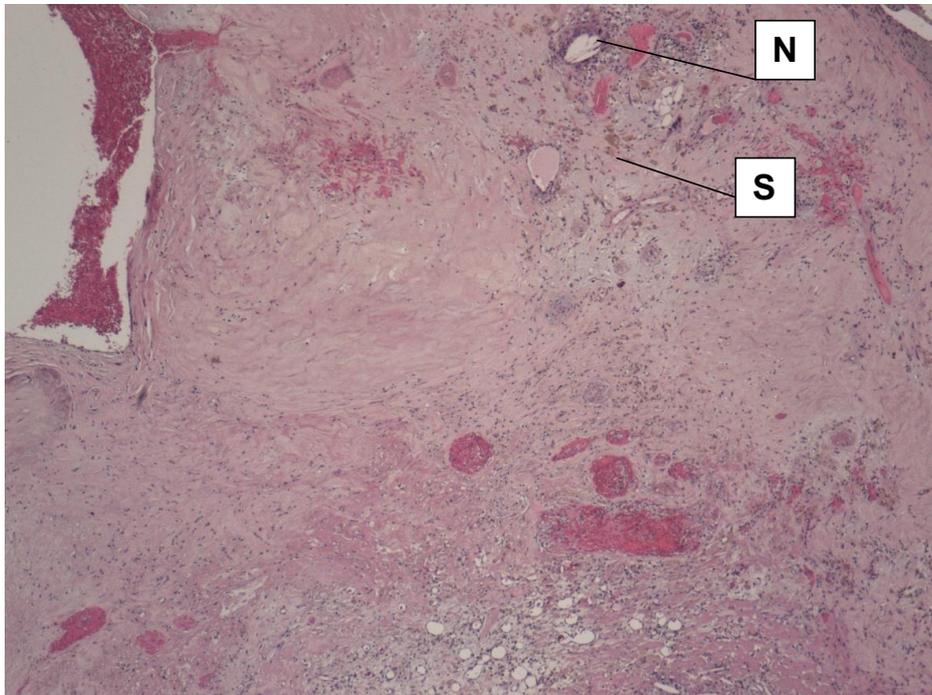


Figura 68 Placa fibrosa con neogénesis vascular (N) y focos hemorrágicos antiguos con presencia de siderófagos (S) (tinción Hematoxilina-eosina ; 4 x).

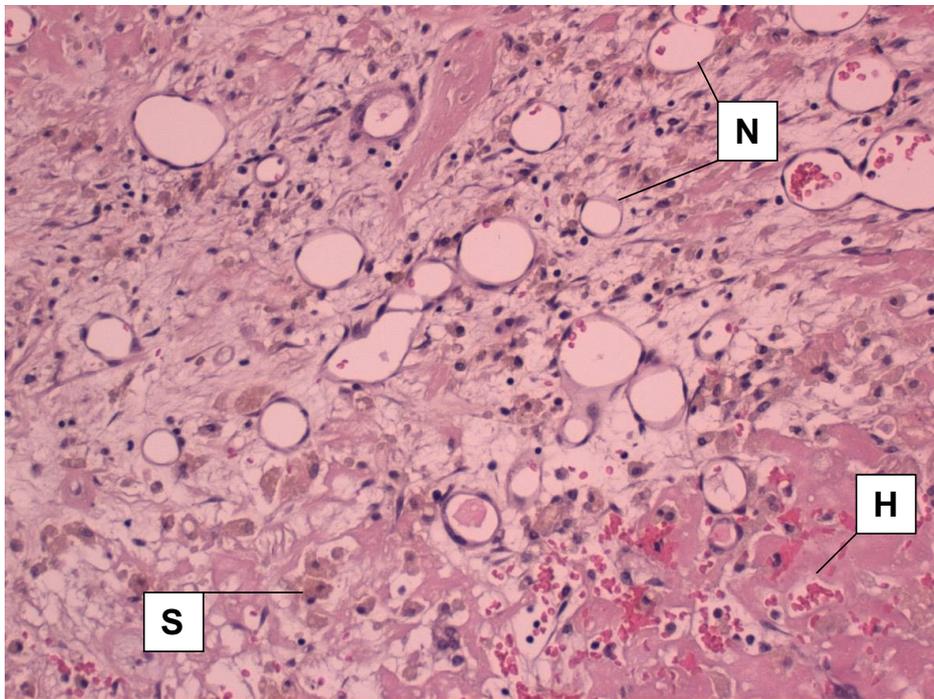


Figura 69 Placa con importante neogénesis vascular (N), con focos hemorrágicos antiguos con presencia de siderófagos (S) y focos de hemorragia reciente con presencia de hematíes (tinción Hematoxilina-eosina ; 20 x).

2.5.7 Centro necrótico:

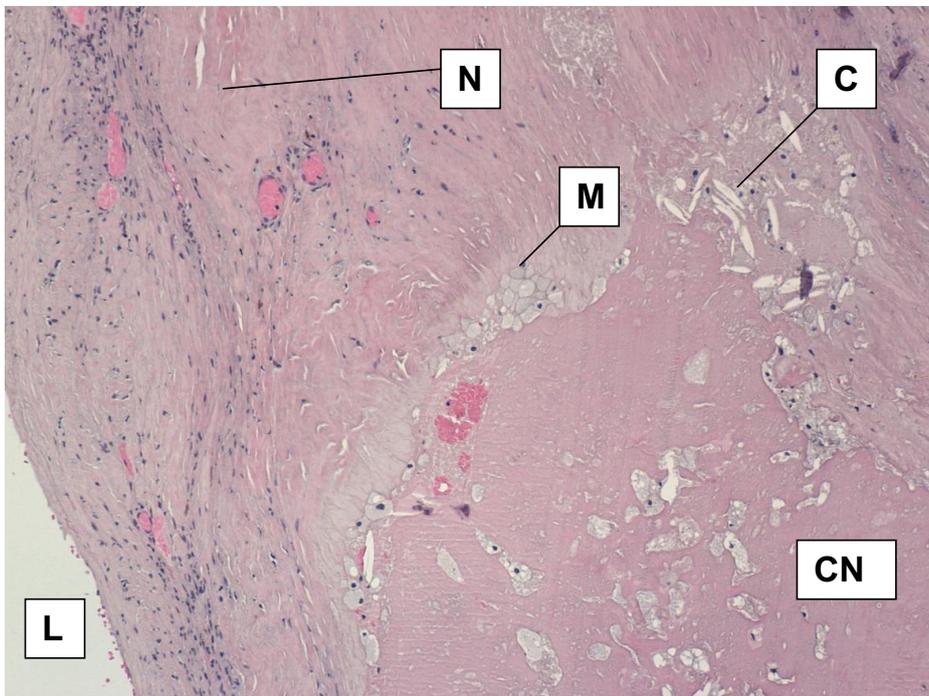


Figura 70 Corte transversal de una placa con neogénesis vascular (N), centro necrótico (CN), macrófagos (M), fibrosis y cristales de colesterol (C) (tinción Hematoxilina-eosina ; 10 x).

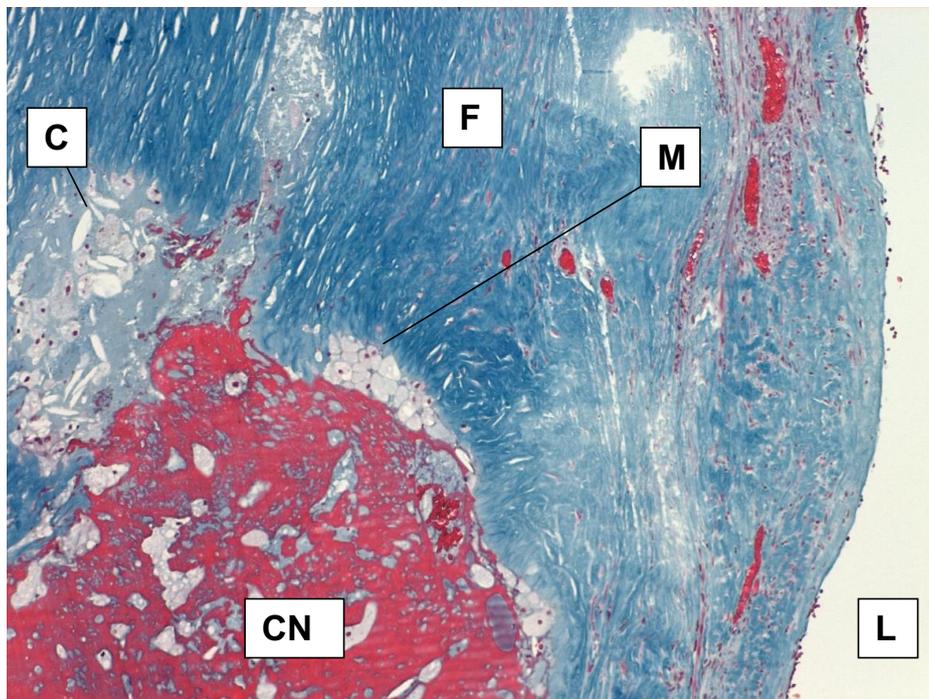


Figura 71 El mismo corte de la imagen anterior con tricrómico de Masson para diferenciar los diferentes componentes: fibrosis (F), centro necrótico (CN), macrófagos (M), y cristales de colesterol (C) (10 x).

3.- ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD INTRA E INTEROBSERVADOR EN LAS MEDICIONES OBTENIDAS DEL PET-TC CAROTÍDEO

Tal y como se ha descrito en el Capítulo de Metodología, las imágenes del PET-TC fueron evaluadas por dos especialistas de Medicina Nuclear de manera independiente, y ambos realizaron sendas mediciones con un intervalo de una semana, registrando la media de cada uno de los parámetros evaluados. Ninguno de los dos investigadores que analizaron las imágenes conocían datos del paciente a estudio, ni las mediciones obtenidas por el otro investigador.

Se ha analizado la variabilidad intra e interobservador en cuanto a los resultados del PET-TC carotídeo en las carótidas intervenidas a través de la variable TBR, mediante el *coeficiente de correlación intraclass* (CCI) con un 95% de intervalo de confianza. Un CCI de 1 indica una perfecta correlación, siendo esta correlación tanto más baja cuanto más se aleja del valor 1. Para representar gráficamente esta variabilidad se han utilizado los gráficos de Bland-Altman.

3.1 Variabilidad intraobservador

Investigador 1

El coeficiente de correlación intraclase para las mediciones efectuadas por el investigador 1, con una semana de diferencia entre las distintas mediciones, ha sido de 0,998 (IC 95% : 0,996 – 0,999). A continuación se muestran los resultados estadísticos obtenidos en el SPSS y la gráfica de Bland-Altman para este resultado:

Resumen de procesamiento de casos

		N	%
Casos	Válido	55	93,2
	Excluido ^a	4	6,8
	Total	59	100,0

a. La eliminación por lista se basa en todas las variables del procedimiento.

Estadísticas de fiabilidad

Alfa de Cronbach	N de elementos
,998	2

Coefficiente de correlación intraclase

	Correlación intraclase ^b	95% de intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	df1	df2	Sig
Medidas únicas	,995 ^a	,992	,997	405,240	54	54	,000
Medidas promedio	,998 ^c	,996	,999	405,240	54	54	,000

Modelo de efectos combinados bidireccionales donde los efectos de personas son aleatorios y los efectos de medidas son fijos.

- a. El estimador es el mismo, esté presente o no el efecto de interacción.
- b. Coeficientes de correlación intraclase de tipo A que utilizan una definición de acuerdo absoluto.
- c. Esta estimación se calcula suponiendo que el efecto de interacción está ausente, porque de lo contrario no se puede estimar.

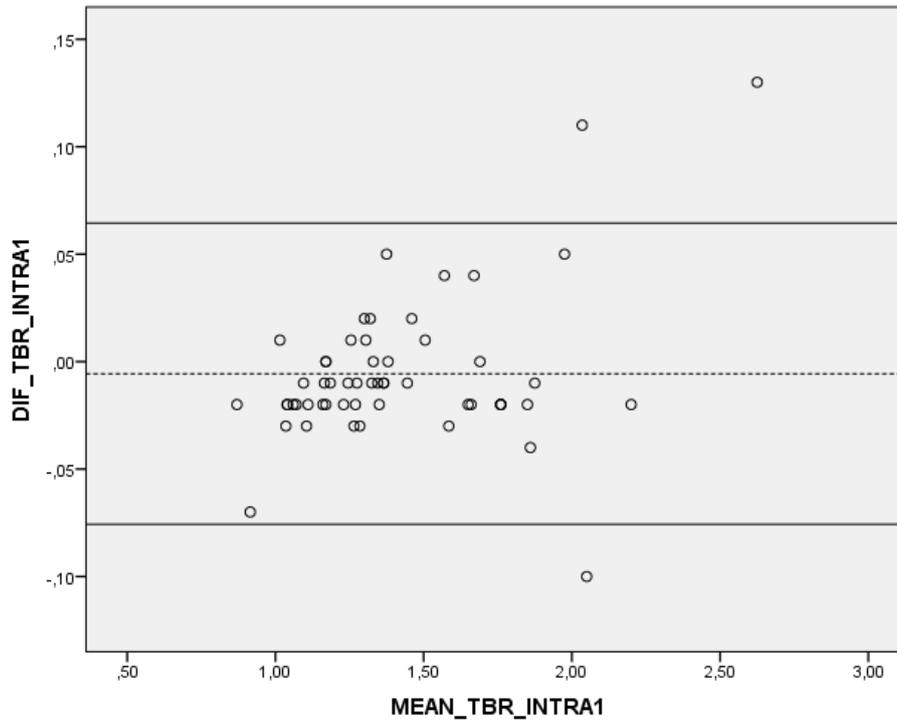


Figura 72 Gráfico de Bland-Altman que representa la variabilidad intraobservador del Investigador 1. En el eje Y se representan las diferencias obtenidas en cada una de las mediciones, y en el eje X la media obtenida en el TBR. La línea de puntos es la media de las diferencias entre las 2 mediciones efectuadas con intervalo de una semana. Las líneas continuas representan los límites de acuerdo (media +/- 2 desviaciones estandar)

Investigador 2

El coeficiente de correlación intraclase para las mediciones efectuadas por el investigador 2, con una semana de diferencia entre las distintas mediciones, ha sido de 0,993 (IC 95% : 0,984 – 0,996). A continuación se muestran los resultados estadísticos obtenidos en el SPSS y la gráfica de Bland-Altman para este resultado:

Resumen de procesamiento de casos

		N	%
Casos	Válido	55	93,2
	Excluido ^a	4	6,8
	Total	59	100,0

a. La eliminación por lista se basa en todas las variables del procedimiento.

Estadísticas de fiabilidad

Alfa de Cronbach	N de elementos
,993	2

Coefficiente de correlación intraclase

	Correlación intraclase ^b	95% de intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	df1	df2	Sig
Medidas únicas	,984 ^a	,968	,991	140,866	54	54	,000
Medidas promedio	,992 ^c	,984	,996	140,866	54	54	,000

Modelo de efectos combinados bidireccionales donde los efectos de personas son aleatorios y los efectos de medidas son fijos.

- a. El estimador es el mismo, esté presente o no el efecto de interacción.
- b. Coeficientes de correlación intraclase de tipo A que utilizan una definición de acuerdo absoluto.
- c. Esta estimación se calcula suponiendo que el efecto de interacción está ausente, porque de lo contrario no se puede estimar.

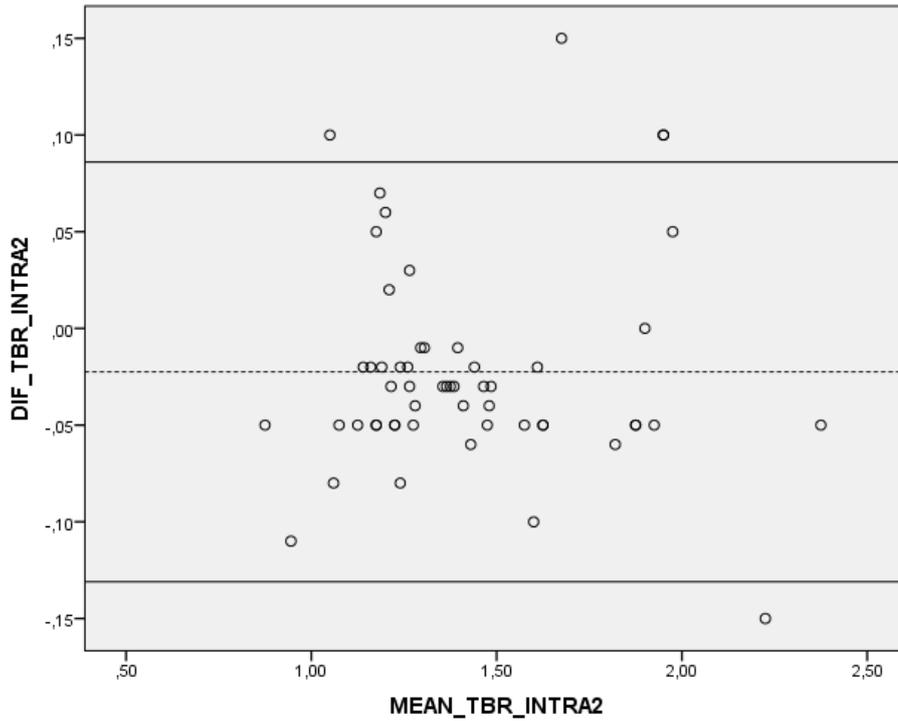


Figura 73 Gráfico de Bland-Altman que representa la variabilidad intraobservador del Investigador 2. En el eje Y se representan las diferencias obtenidas en cada una de las mediciones, y en el eje X la media obtenida en el TBR. La línea de puntos es la media de las diferencias entre las 2 mediciones efectuadas con intervalo de una semana. Las líneas continuas representan los límites de acuerdo (media +/- 2 desviaciones estandar)

3.2 Variabilidad interobservador

El coeficiente de variabilidad entre las mediciones de los dos investigadores ha sido de 0,982 (IC 95% : 0,969 – 0,989). A continuación se muestran los resultados estadísticos obtenidos en el SPSS y la gráfica de Bland-Altman para este resultado:

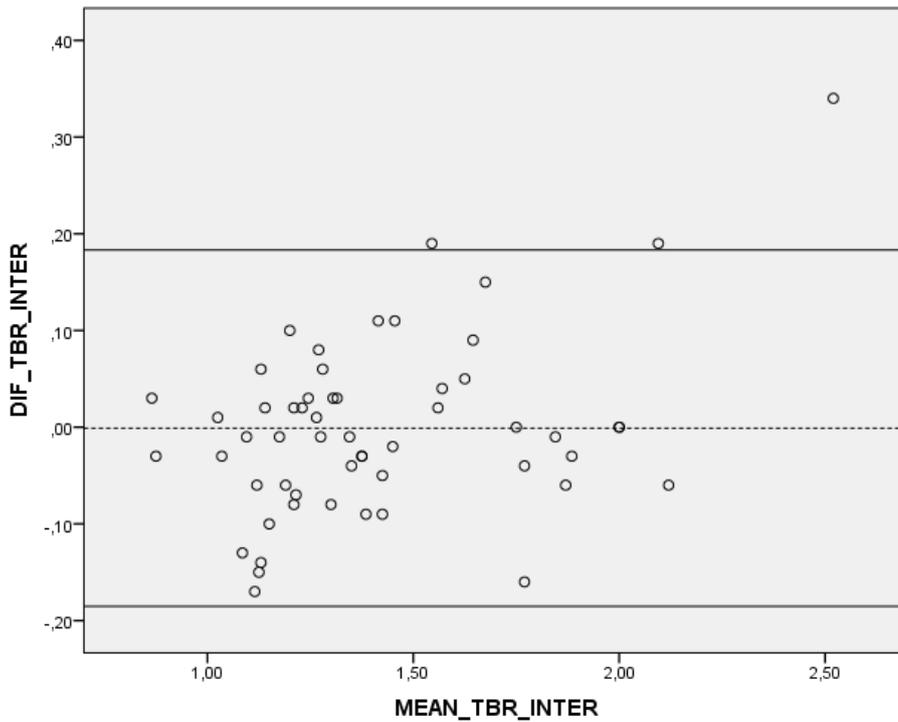


Figura 74 Gráfico de Bland-Altman que representa la variabilidad interobservador. En el eje Y se representan las diferencias obtenidas en cada una de las mediciones, y en el eje X la media obtenida en el TBR. La línea de puntos es la media de las diferencias entre las mediciones efectuadas entre ambos investigadores. Las líneas continuas representan los límites de acuerdo (media +/- 2 desviaciones estándar)

4.- ANÁLISIS DE LA VARIABLE TBR EN LAS CARÓTIDAS INTERVENIDAS

Se ha calculado si la variable TBR de las carótidas intervenidas presentaba diferencias estadísticamente significativas al compararla con las variables demográficas de los pacientes, y con las variables resultado del estudio anatomopatológico de la placa carotídea.

Para ello se ha realizado un *test t de Student* para comparación de medias de muestras independientes, en el caso de aquellas variables categóricas dicotómicas. En las variables no dicotómicas ó politómicas se ha realizado un test ANOVA. Se ha asumido una significación estadística de $p < 0,05$.

4.1 Análisis de la variable TBR en las carótidas intervenidas. Comparación con las variables demográficas de los pacientes.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la variable TBR de las carótidas intervenidas y las variables demográficas de los pacientes.

A continuación se muestra la tabla 14 con los valores p obtenidos de cada una de las comparaciones realizadas y seguidamente el resultado del test estadístico aplicado y la gráfica de barras correspondiente para cada una de las variables analizadas.

Tabla 14 *Análisis de la variable TBR en las carótidas intervenidas.*

Comparación con las variables demográficas de los pacientes (n=55)

Comparación de la variable TBR de las carótidas intervenidas con las variables demográficas	p
Sexo (♂/♀)	0,609
Tabaquismo	0,948
Diabetes Mellitus	0,654
Hipertensión arterial	0,792
Dislipemia	0,545
Tratamiento previo con estatinas	0,842
Cardiopatía isquémica	0,723
ACV previo	0,394
EPOC	0,464
Insuficiencia renal crónica	0,761
Clínica (sintomáticas / asintomáticas)	0,404

RESULTADOS

Estadísticas de grupo

	Tabaquismo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	no	12	1,3667	,37807	,10914
	si	43	1,4277	,35813	,05461

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ	Se asumen varianzas iguales	,004	,948	,611	51	,544	-,07333	,11994	-,31412	,16746
	No se asumen varianzas iguales			,597	17,348	,558	-,07333	,12290	-,33224	,18558

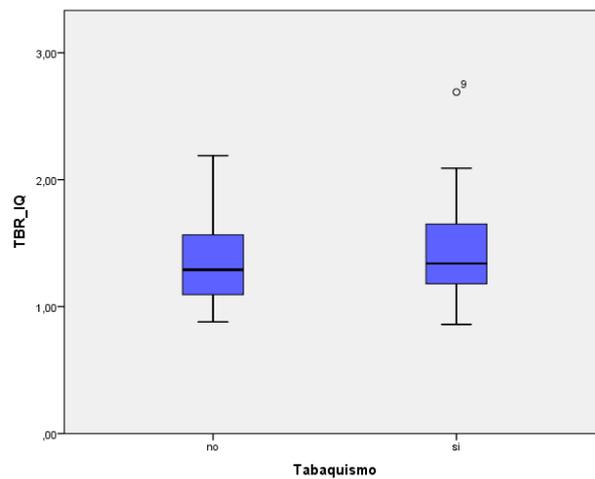


Figura 75 Diagrama de barras comparando TBR vs TABAQUISMO

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	Hombre	44	1,4371	,37994	,05863
	Mujer	11	1,3709	,30065	,09065

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ	Se asumen varianzas iguales	,266	,609	,535	51	,595	,06623	,12388	-,18246	,31493
	No se asumen varianzas iguales			,614	19,292	,547	,06623	,10795	-,15949	,29195

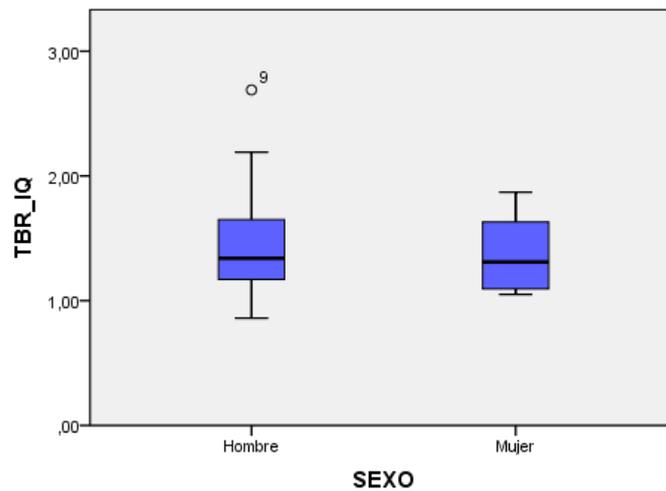


Figura 76 Diagrama de barras comparando TBR vs SEXO

RESULTADOS

Descriptivos

TBR IQ

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre- componente
					Límite inferior	Límite superior			
no	29	1,4632	,40858	,07722	1,3048	1,6216	1,02	2,69	
DMNID	13	1,3508	,36994	,10260	1,1272	1,5743	,86	2,00	
DMID	13	1,4092	,23267	,06717	1,2613	1,5570	1,05	1,84	
Total	55	1,4234	,36323	,04989	1,3233	1,5235	,86	2,69	
Modelo									
Efectos fijos			,36729	,05045	1,3221	1,5247			
Efectos aleatorios				,05045 ^a	1,2063 ^a	1,6405 ^a			-,00478

a. Advertencia: la varianza entre componente es negativa. Fue sustituida por 0,0 en el cálculo de esta medida de efectos aleatorios.

Prueba de homogeneidad de varianzas

TBR IQ

Estadístico de Levene	df1	df2	Sig.
1,788	2	50	,178

ANOVA

TBR IQ

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,115	2	,058	,428	,654
Dentro de grupos	6,745	50	,135		
Total	6,861	52			

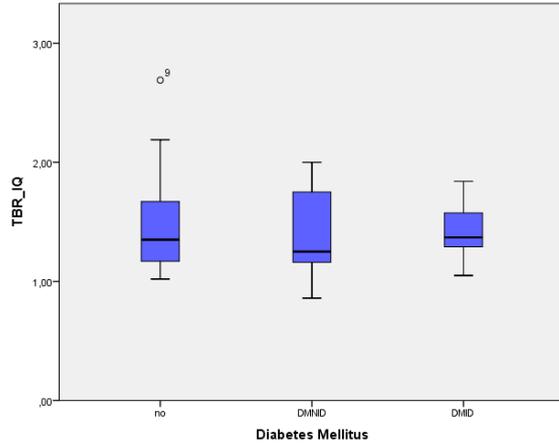


Figura 77 Diagrama de barras comparando TBR vs DIABETES MELLITUS

Estadísticas de grupo

	Hipertensión Arterial	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	no	10	1,4870	,52428	,16579
	si	45	1,4086	,32134	,04900

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ	Se asumen varianzas iguales	2,512	,119	,611	51	,544	,07840	,12830	,17917	,33596
	No se asumen varianzas iguales			,453	10,624	,659	,07840	,17288	,30377	,46056

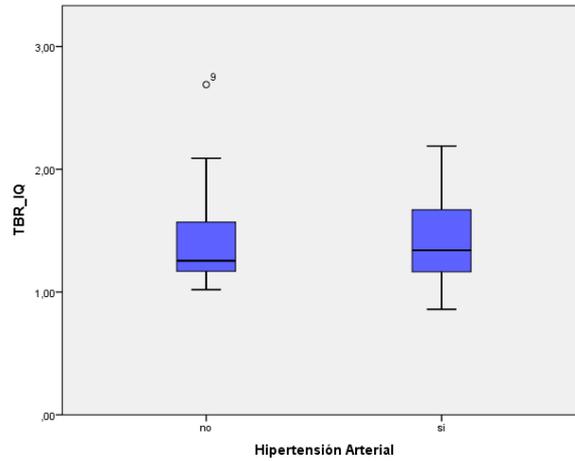


Figura 78 Diagrama de barras comparando la variable TBR con la variable HTA

Estadísticas de grupo

	Hipercolesterolemia	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	no	13	1,5054	,43925	,12183
	si	42	1,3968	,33701	,05329

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ	Se asumen varianzas iguales	,372	,545	,936	51	,354	,10863	,11610	-	,34172
	No se asumen varianzas iguales			,817	16,841	,425	,10863	,13297	-	,38938

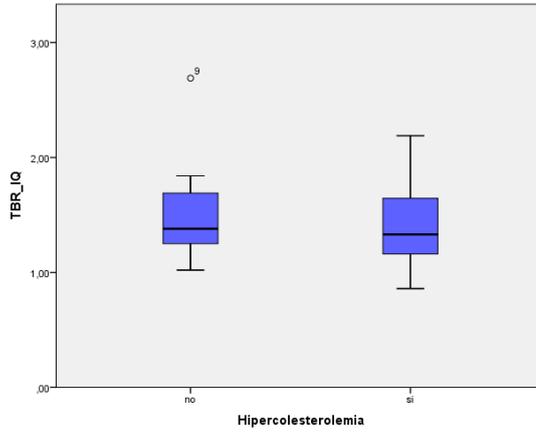


Figura 79 Diagrama de barras comparando TBR vs HIPERCOLESTEROLEMIA

Estadísticas de grupo

	Tratamiento con estatinas	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	NO	13	1,4446	,41989	,11646
	SI	42	1,4165	,34852	,05511

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ	Se asumen varianzas iguales	,040	,842	,240	51	,811	,02812	,11703	-,20683	,26306
	No se asumen varianzas iguales			,218	17,702	,830	,02812	,12884	-,24289	,29912

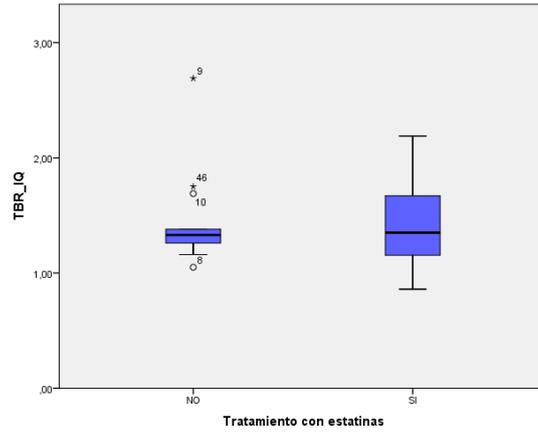


Figura 80 Diagrama de barras comparando TBR vs TRATAMIENTO CON ESTATINAS

Estadísticas de grupo

	Cardiopatía isquémica	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	no	42	1,4250	,38004	,06009
	si	13	1,4185	,31981	,08870

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
						Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl				Inferior	Superior
TBR_IQ	Se asumen varianzas iguales	,127	,723	,056	51	,956	,00654	,11709	-	,24161
	No se asumen varianzas iguales			,061	23,987	,952	,00654	,10714	-	,22767

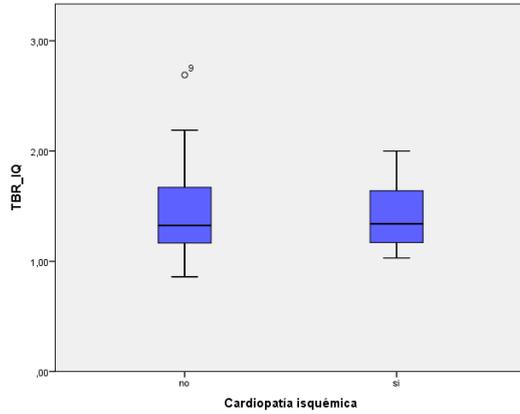


Figura 81 Diagrama de barras comparando TBR vs CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Estadísticas de grupo

	Ictus previo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	NO	40	1,3849	,35169	,05631
	SI	15	1,5307	,38645	,10328

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ	Se asumen varianzas iguales	,739	,394	1,297	51	,200	-,14584	,11243	-,37156	,07987
	No se asumen varianzas iguales			1,240	21,236	,229	-,14584	,11764	-,39032	,09864

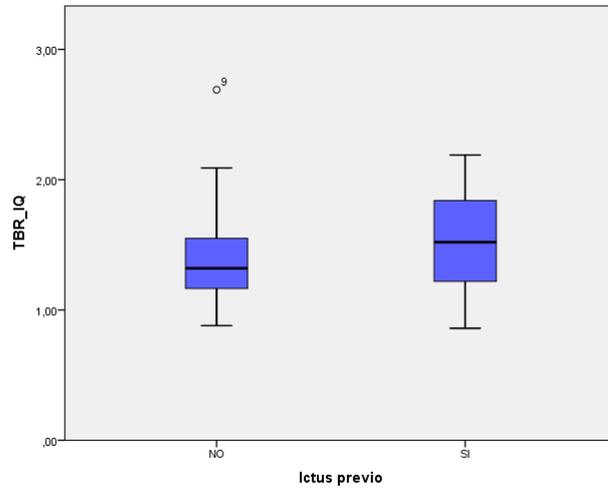


Figura 82 Diagrama de barras comparando TBR vs ACV PREVIO

Estadísticas de grupo

	EPOC	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	no	48	1,4402	,37307	,05501
	si	7	1,3129	,28831	,10897

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
								95% de intervalo de confianza de la diferencia		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
TBR_IQ	Se asumen varianzas iguales	,543	,464	,862	51	,393	,12736	,14773	,16922	,42394
	No se asumen varianzas iguales			1,043	9,366	,323	,12736	,12207	,14714	,40186

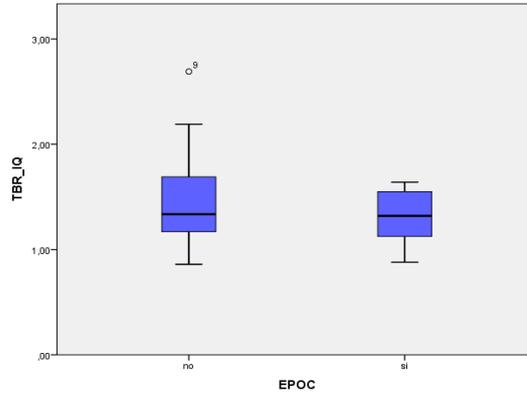


Figura 83 Diagrama de barras comparando TBR vs EPOC
Descriptivos

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre-componente
					Límite inferior	Límite superior			
No	4	1,420	,39195	,06048	1,2983	1,5426	,86	2,69	
Leve	6	1,346	,26296	,10735	1,0707	1,6226	1,05	1,84	
Moderada	2	1,670	,02828	,02000	1,4159	1,9241	1,65	1,69	
Grave	3	1,453	,16653	,09615	1,0396	1,8670	1,32	1,64	
Total	5	1,423	,36323	,04989	1,3233	1,5235	,86	2,69	
Modelo fijos			,36979	,05079	1,3213	1,5255			
Efectos aleatorios				,05079 ^a	1,2617 ^a	1,5850 ^a			-,01332

a. Advertencia: la varianza entre componente es negativa. Fue sustituida por 0,0 en el cálculo de esta medida de efectos aleatorios.

Prueba de homogeneidad de varianzas

TBR_IQ

Estadístico de Levene	df1	df2	Sig.
2,068	3	49	,117

ANOVA

TBR_IQ

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,160	3	,053	,390	,761
Dentro de grupos	6,701	49	,137		
Total	6,861	52			

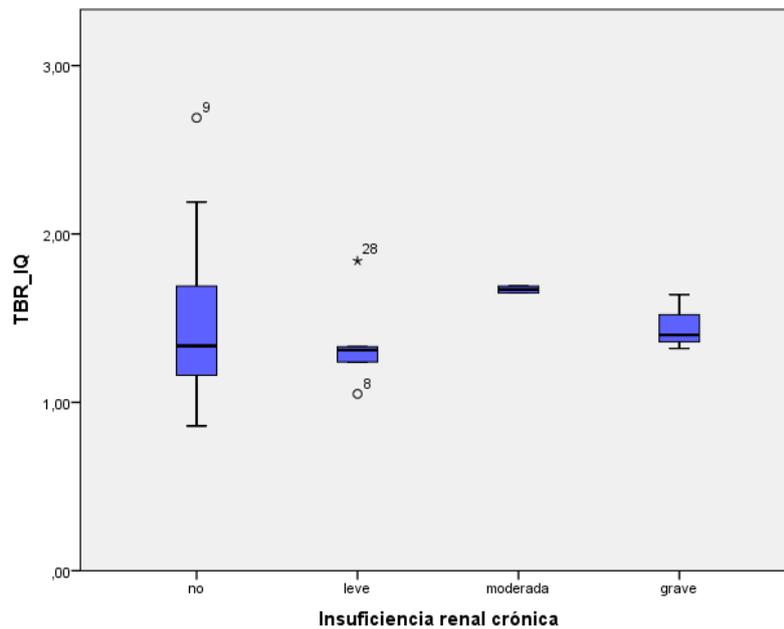


Figura 84 Diagrama de barras comparando TBR vs IRC

Estadísticas de grupo

	Clinica	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	ASINTOMÁTICA	40	1,4165	,35289	,05580
	SINTOMÁTICA	15	1,4087	,39066	,10087

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ Se asumen varianzas iguales	,707	,404	,071	53	,943	,00783	,10998	,21276	,22842	
No se asumen varianzas iguales			,068	23,102	,946	,00783	,11527	,23056	,24623	

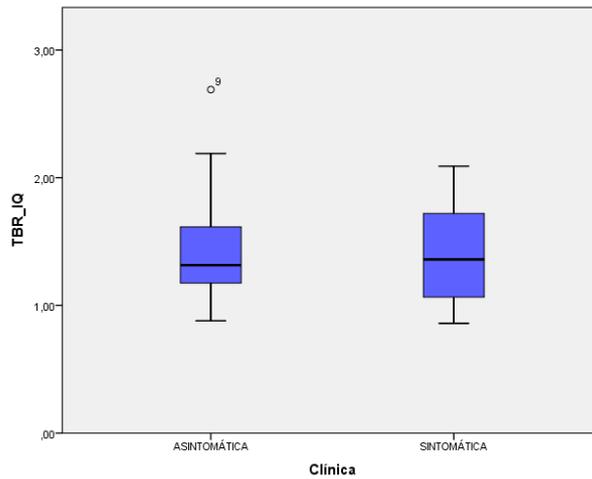


Figura 85 Diagrama de barras comparando TBR vs CLÍNICA

**4.2 Análisis de la variable TBR en las carótidas intervenidas.
Comparación con las variables resultantes del análisis
anatomopatológico de la placa carotídea.**

No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la variable TBR de las carótidas intervenidas y las siguientes variables histológicas:

- Tipo de placa carotídea
- Presencia de CD34+
- Presencia de CD4+
- Presencia de neovascularización

Para el resto de variables analizadas sí se han observado diferencias estadísticamente significativas, siendo esta diferenciación muy clara en las variables:

- Presencia de macrófagos en la placa
- Presencia de leucocitos polimorfonucleares en la placa
- Presencia de cubierta fibrosa fina
- Placa positiva para inflamación
- Placa vulnerable

A continuación se muestra la tabla de valores p de cada una de las comparaciones realizadas y seguidamente el resultado del test estadístico

aplicado y la gráfica de barras correspondiente para cada una de las variables analizadas.

Tabla 15 *Análisis de la variable TBR en las carótidas intervenidas. Comparación con las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea (n=55)*

Comparación de la variable TBR de las carótidas intervenidas con las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea	p
-Tipo de placa carotídea (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI)	0,638
-Presencia de macrófagos (no,+,++,+++)	0,003
-Presencia de CD34+ (SI / NO)	0,675
-Presencia de CD4+ (no,+,++)	0,347
-Presencia de PMN (SI / NO)	0,005
-Presencia de centro necrótico (SI / NO)	0,031
-Presencia de trombo (SI / NO)	0,037
-Presencia de placa fisurada (SI / NO)	0,010
-Presencia de cubierta fibrosa fina (SI / NO)	0,001
-Placa positiva para inflamación (SI / NO)	0,018
-Placa con neovascularización (SI / NO)	0,754
-Placa vulnerable (SI / NO)	0,002

RESULTADOS

Descriptivos

TBR_IQ

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre- componente
					Límite inferior	Límite superior			
Placa tipo IV	1	1,6900	1,69	1,69	
Placa tipo Va	26	1,3958	,40442	,07931	1,2324	1,5591	,86	2,69	
Placa tipo VI	13	1,5200	,38057	,10555	1,2900	1,7500	1,05	2,19	
Placa tipo Vb	9	1,3078	,23134	,07711	1,1300	1,4856	1,03	1,75	
Placa tipo Vc	6	1,3800	,28270	,11541	1,0833	1,6767	1,03	1,75	
Total	55	1,4144	,35989	,04853	1,3171	1,5117	,86	2,69	
Modelo									
Efectos fijos			,36482	,04919	1,3156	1,5132			
Efectos aleatorios				,04919 ^a	1,2778 ^a	1,5509 ^a			-,00515

a. Advertencia: la varianza entre componente es negativa. Fue sustituida por 0,0 en el cálculo de esta medida de efectos aleatorios.

Prueba de homogeneidad de varianzas

TBR_IQ

Estadístico de Levene	df1	df2	Sig.
1,100 ^a	3	50	,358

a. Los grupos con sólo un caso se ignoran en el cálculo de la prueba de la homogeneidad de varianza para TBR_IQ.

ANOVA

TBR_IQ

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,339	4	,085	,637	,638
Dentro de grupos	6,655	50	,133		
Total	6,994	54			

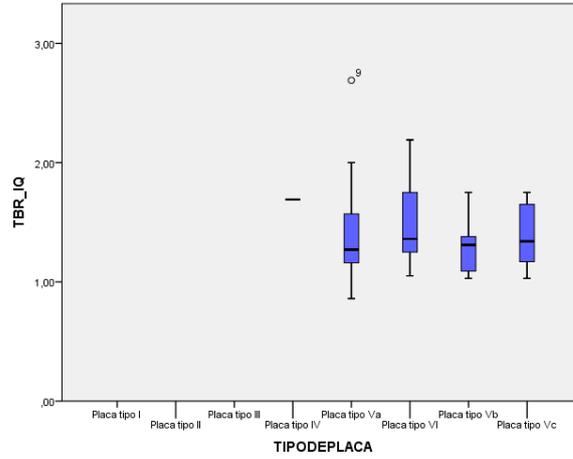


Figura 86 Diagrama de barras comparando TBR vs TIPO DE PLACA

Descriptivos

TBR_IQ

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre-componente
					Límite inferior	Límite superior			
no hay	20	1,3945	,32691	,07310	1,2415	1,5475	,88	2,19	
+	15	1,3640	,34029	,08786	1,1756	1,5524	,86	2,00	
++	19	1,4079	,30444	,06984	1,2612	1,5546	1,02	2,09	
+++	10	2,6900	2,69	2,69	
Total	55	1,4144	,35989	,04853	1,3171	1,5117	,86	2,69	
Modelo									
Efectos fijos			,32298	,04355	1,3269	1,5018			
Efectos aleatorios				,11782	1,0394	1,7893			,03673

Prueba de homogeneidad de varianzas

TBR_IQ

Estadístico de Levene	df1	df2	Sig.
,433 ^a	2	51	,651

a. Los grupos con sólo un caso se ignoran en el cálculo de la prueba de la homogeneidad de varianza para TBR_IQ.

ANOVA

TBR_IQ

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	1,674	3	,558	5,349	,003
Dentro de grupos	5,320	51	,104		
Total	6,994	54			

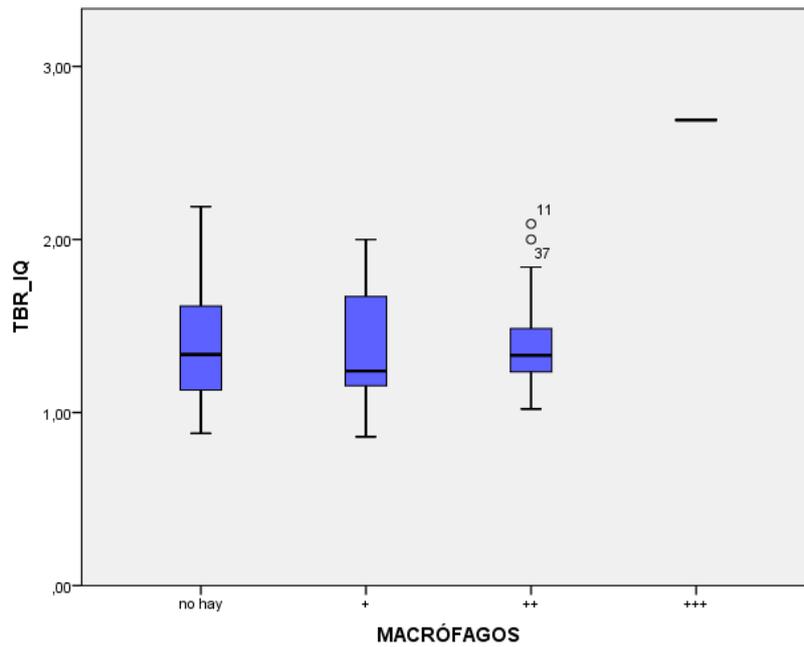


Figura 87 Diagrama de barras comparando TBR vs MACRÓFAGOS

Estadísticas de grupo

	CD34	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	NO	14	1,3629	,39416	,10534
	SI	41	1,4320	,35087	,05480

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ Se asumen varianzas iguales	,177	,675	,617	53	,540	-,06909	,11205	-,29383	,15564	
No se asumen varianzas iguales			,582	20,499	,567	-,06909	,11874	-,31640	,17821	

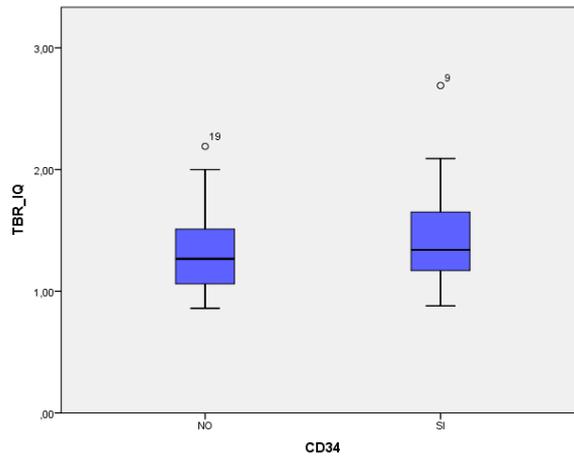


Figura 88 Diagrama de barras comparando TBR vs CD34

RESULTADOS

Descriptivos

TBR IQ

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre- componente
					Límite inferior	Límite superior			
No	7	1,3186	,25142	,09503	1,0860	1,5511	1,03	1,75	
+	36	1,4661	,40605	,06767	1,3287	1,6035	,86	2,69	
++	12	1,3150	,22662	,06542	1,1710	1,4590	1,02	1,75	
Total	55	1,4144	,35989	,04853	1,3171	1,5117	,86	2,69	
Modelo									
Efectos fijos			,35935	,04845	1,3171	1,5116			
Efectos aleatorios				,05211	1,1902	1,6386			,00075

Prueba de homogeneidad de varianzas

TBR IQ

Estadístico de Levene	df1	df2	Sig.
3,245	2	52	,047

ANOVA

TBR IQ

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,279	2	,140	1,081	,347
Dentro de grupos	6,715	52	,129		
Total	6,994	54			

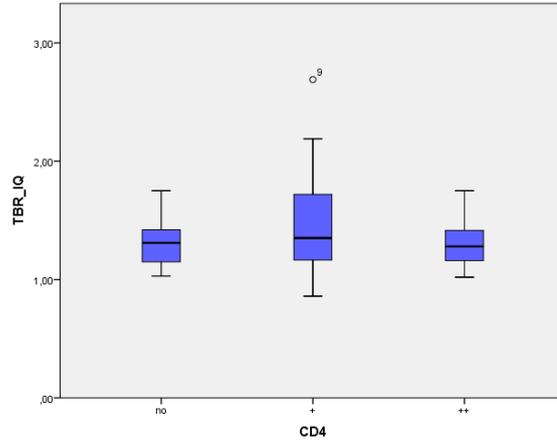


Figura 89 Diagrama de barras comparando TBR vs CD4

Estadísticas de grupo

	PMN	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	NO	48	1,3885	,31200	,04503
	SI	7	1,5914	,60101	,22716

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
						Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl				Inferior	Superior
TBR_IQ	Se asumen varianzas iguales	8,715	,005	1,406	53	,166	-,20289	,14431	-,49233	,08655
	No se asumen varianzas iguales			-,876	6,480	,412	-,20289	,23158	-,75953	,35376

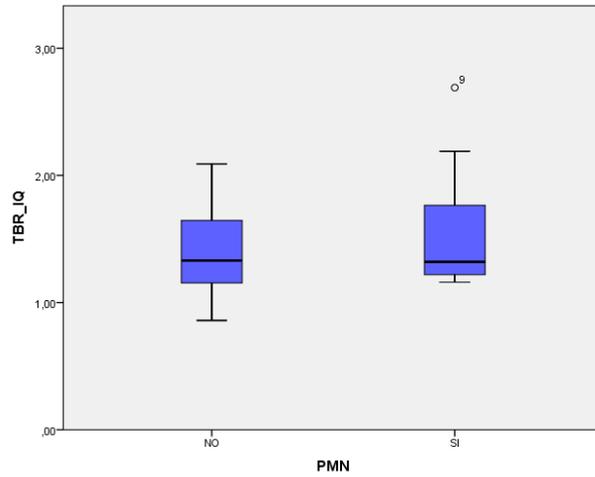


Figura 90 Diagrama de barras comparando TBR vs PMN

Estadísticas de grupo

CENTRO NECRÓTICO		N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	NO	14	1,3643	,22339	,05970
	SI	41	1,4315	,39680	,06197

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ Se asumen varianzas iguales	4,909	,031	,599	53	,551	-,06718	,11207	-,29196	,15760	
No se asumen varianzas iguales			,781	40,735	,440	-,06718	,08605	-,24100	,10664	

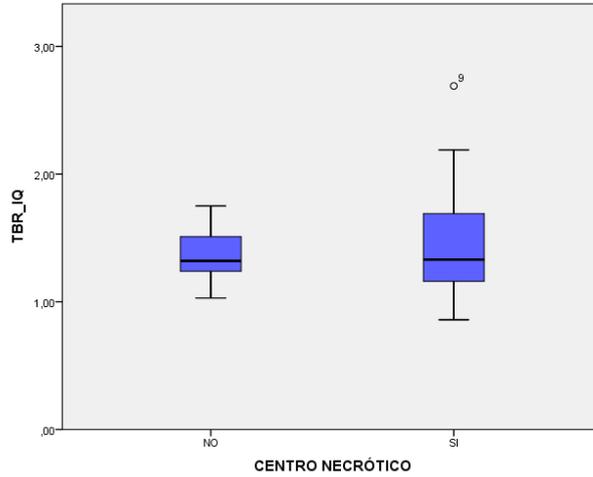


Figura 91 Diagrama de barras comparando TBR vs CENTRO NECRÓTICO

Estadísticas de grupo

	TROMBO	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	NO	47	1,3715	,31014	,04524
	SI	8	1,6662	,53122	,18782

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ	Se asumen varianzas iguales	4,587	,037	-2,218	53	,031	-,29476	,13290	-,56133	-,02819
	No se asumen varianzas iguales			-1,526	7,832	,166	-,29476	,19319	-,74192	,15240

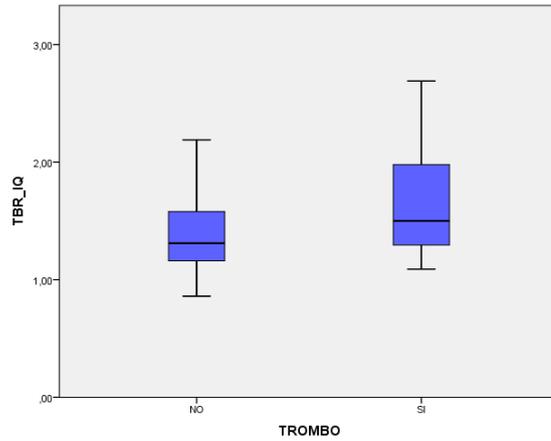


Figura 92 Diagrama de barras comparando TBR vs TROMBO

Estadísticas de grupo

	PLACA FISURADA	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	NO	42	1,3500	,28424	,04386
	SI	13	1,6223	,49541	,13740

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
TBR_IQ Se asumen varianzas iguales	7,237	,010	-2,497	53	,016	-,27231	,10906	-,49105	-,05356
No se asumen varianzas iguales			-1,888	14,526	,079	-,27231	,14423	-,58061	,03600

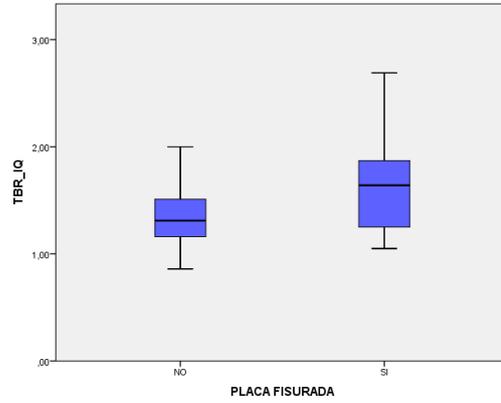


Figura 93 Diagrama de barras comparando TBR vs PLACA FISURADA

Estadísticas de grupo

	CUBIERTA FIBROSA FINA	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	NO	32	1,3422	,24021	,04246
	SI	23	1,5148	,46742	,09746

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
TBR_IQ Se asumen varianzas iguales	12,017	,001	1,790	53	,079	-,17260	,09643	-,36601	,02082
No se asumen varianzas iguales			1,623	30,368	,115	-,17260	,10631	-,38960	,04441

RESULTADOS

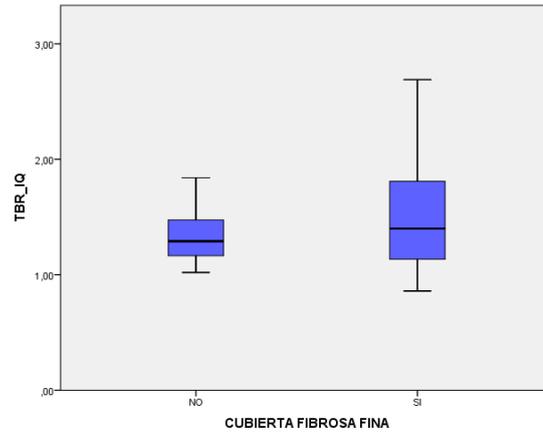


Figura 94 Diagrama de barras comparando TBR vs CUBIERTA FIBROSA FINA

Estadísticas de grupo

	PLACA + PARA INFLAMACION	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	NO	21	1,2843	,24200	,05281
	SI	34	1,4947	,39878	,06839

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ Se asumen varianzas iguales	5,947	,018	2,178	53	,034	-,21042	,09659	-,40416	-,01668	
No se asumen varianzas iguales			2,435	52,997	,018	-,21042	,08641	-,38373	-,03711	

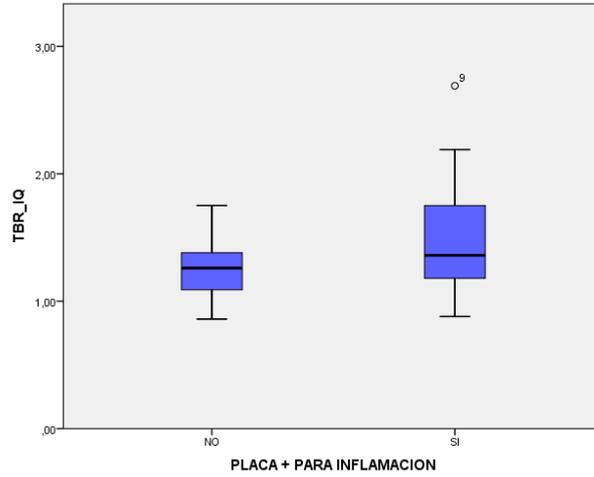


Figura 95 Diagrama de barras comparando TBR vs PLACA + PARA INFLAMACIÓN

Estadísticas de grupo

	NEOVASCULARIZACIÓN	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	NO	17	1,3418	,35964	,08723
	SI	38	1,4468	,35999	,05840

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
				t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.						Inferior	Superior
TBR_IQ	Se asumen varianzas iguales	,099	,754	1,001	53	,322	-,10508	,10501	-,31570	,10554
	No se asumen varianzas iguales			1,001	30,875	,325	-,10508	,10497	-,31920	,10904

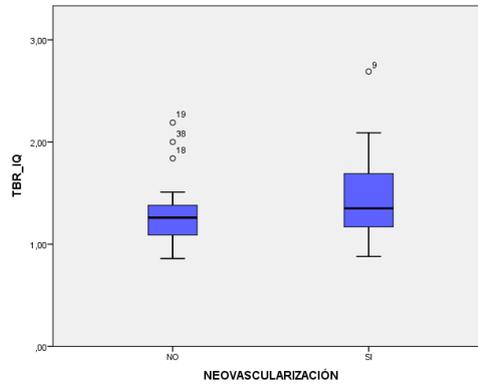


Figura 96 Diagrama de barras comparando TBR vs NEOVASCULARIZACIÓN

Estadísticas de grupo

	PLACA VULNERABLE	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	NO	19	1,2747	,19509	,04476
	SI	36	1,4881	,40507	,06751

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ Se										
asumen varianzas iguales	10,483	,002	2,160	53	,035	-,21332	,09875	,41139	-	-,01524
No se asumen varianzas iguales			2,634	52,723	,011	-,21332	,08100	,37580	-	-,05083

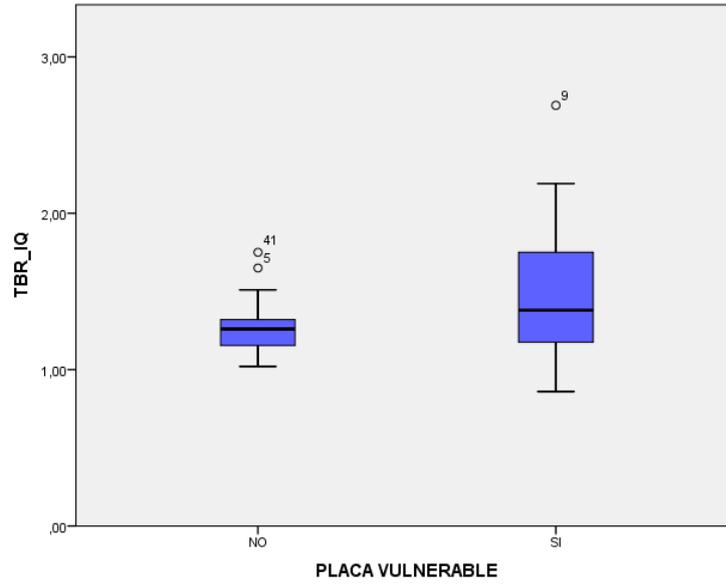


Figura 97 Diagrama de barras comparando TBR vs PLACA VULNERABLE

5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA VARIABLE TBR PARA LA CREACIÓN DE LA VARIABLE “PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO”

El objetivo en este apartado es analizar los valores del TBR de las carótidas intervenidas con el fin de establecer un valor objetivo de TBR a partir del cual considerar que la prueba del PET-TC es positiva o no, para después comparar esta variable con los resultados obtenidos tras el análisis histológico de la placa carotídea.

Para ello, en primer lugar es necesario contrastar que los valores de TBR son significativamente superiores en PLACAS POSITIVAS PARA INFLAMACIÓN.

5.1 Análisis comparativo de la variable TBR con la variable PLACA + para inflamación

Con este fin, se ha realizado *un test T para muestras independientes* contrastando si existen tales diferencias significativas de la variable TBR del lado intervenido en la variable PLACA POSITIVA PARA INFLAMACIÓN (teniendo en cuenta que esta variable se ha considerado POSITIVA cuando la placa carotídea presentaba en el estudio anatomopatológico macrófagos, PMN o linfocitos CD4), obteniendo el siguiente resultado:

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
TBR_IQ	Se asumen varianzas iguales	5,947	,018	-2,178	53	,034	-,21042	,09659	-,40416	-,01668
	No se asumen varianzas iguales			-2,435	52,997	,018	-,21042	,08641	-,38373	-,03711

De esta forma, se puede concluir que de manera significativa ($p=0.009$) los valores de TBR son superiores en aquellas placas que han resultado positivas para inflamación según la prueba PET-TC.

5.2 Creación de la curva ROC para la variable TBR

Seguidamente, implementamos un análisis ROC (Característica Operativa del Receptor) para valorar la variable TBR como variable diferencial, obteniendo el siguiente resultado:

Área bajo la curva

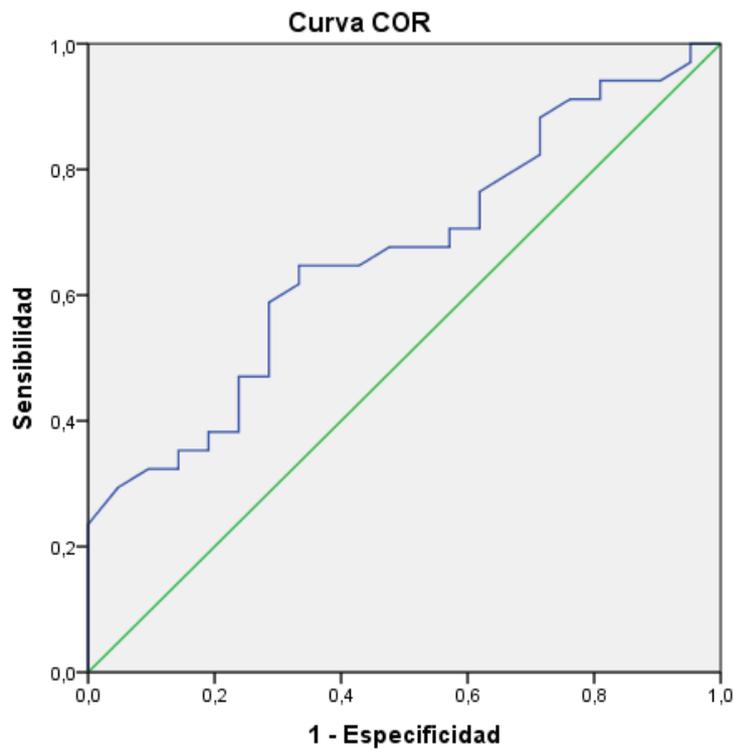
Variable(s) de resultado de prueba: TBR_IQ

Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,665	,073	,042	,521	,808

La(s) variable(s) de resultado de prueba: TBR_IQ tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 98 Curva ROC para la variable TBR

En la curva ROC se aprecia cómo la variable TBR proporciona siempre valores de *sensibilidad*, verdaderos positivos, superiores a $1 - \textit{especificidad}$, falsos positivos. Así, la curva obtenida siempre está por encima de la diagonal (recta $y=x$), indicando que la variable TBR diferencia mejor que el simple azar. De hecho, el resultado del análisis nos dice que, de forma significativa ($p=0.042$), la variable TBR nos ofrece información sobre las placas carotídeas que presentan inflamación en el análisis histológico, con una sensibilidad y especificidad aceptables.

5.3 Determinación del valor de TBR a partir del cual considerar el PET-TC carotídeo positivo

El siguiente objetivo es establecer un valor objetivo de TBR a partir del cual considerar positiva la prueba del PET-TC carotídeo (valor de corte).

Con este fin, se calcula el intervalo de confianza al 95% de la variable TBR para aquellos pacientes con PLACA POSITIVA POR INFLAMACIÓN, obteniendo: **[1.35, 1.63]**.

Estadísticas de muestra única

	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TBR_IQ	34	1,4947	,39878	,06839

Prueba de muestra única

	Valor de prueba = 0					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
TBR_IQ	21,856	33	,000	1,49471	1,3556	1,6338

Es decir, que según estos resultados, podríamos establecer para nuestra muestra que a partir de un valor de TBR de 1,35 la prueba del PET-TC carotídeo es positiva.

Una vez hecho esto, se creó una variable "prueba PET-TC carotídeo positiva", considerando "SÍ" aquellos casos en los cuales el valor del TBR del lado intervenido era = ó > de 1,35, y "NO" aquellos con un valor < de 1,35.

A continuación se muestra la tabla de la *variable PET-TC carotídeo POSITIVO* con los resultados obtenidos según los valores de TBR.

Tabla 16 Resultados de las variables PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO según el valor de TBR, en las carótidas intervenidas (n=55).

Identificación numérica de carótida	TBR	PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO
1	----	----
2	1,36	SI
3	1,17	NO
4	----	----
5	1,65	SI
6	1,31	NO
7	1,31	NO
8	1,05	NO
9	2,69	SI
10	1,69	SI
11	2,09	SI
12	1,38	SI
13	1,51	SI
14	1,02	NO
15	1,37	SI

Identificación numérica de carótida	TBR	PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO
16	1,22	NO
17	1,10	NO
18	1,84	SI
19	2,19	SI
20	1,26	NO
21	1,64	SI
22	1,16	NO
23	1,27	NO
24	1,26	NO
25	1,02	NO
26	1,36	SI
27	,88	NO
28	1,84	SI
29	1,40	SI
30	1,36	SI
31	1,36	SI
32	1,69	SI
33	1,16	NO
34	1,18	NO
35	1,47	SI

Identificación numérica de carótida	TBR	PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO
36	1,59	SI
37	2,00	SI
38	2,00	SI
39	1,57	SI
40	1,17	NO
41	1,75	SI
42	1,09	NO
43	,86	NO
44	1,03	NO
45	1,15	NO
46	1,75	SI
47	1,35	SI
48	1,27	NO
49	1,24	NO
50	1,87	SI
51	1,06	NO
52	1,09	NO
53	1,03	NO
54	-----	-----
55	1,25	NO

RESULTADOS

Identificación numérica de carótida	TBR	PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO
56	1,44	SI
57	----	----
58	1,75	SI
59	1,33	NO

6.- ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA VARIABLE “PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO” CON LAS VARIABLES RESULTANTES DEL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA PLACA CAROTÍDEA

6.1 Test de chi cuadrado

Una vez creada la *variable PET-TC carotídeo positivo* en función del valor de TBR $> \text{ó} =$ de 1.35 , esta variable se ha cruzado con las siguientes variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea, utilizando el test estadístico chi cuadrado, considerando que la prueba fuera estadísticamente significativa si $p < 0,05$:

- Tipo de placa carotídea (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI)
- Presencia de macrófagos (no,+,++,+++)
- Presencia de CD34+ (SI / NO)
- Presencia de CD4+ (no,+,++)
- Presencia de PMN (SI / NO)
- Presencia de centro necrótico (SI / NO)
- Presencia de trombo (SI / NO)
- Presencia de placa fisurada (SI / NO)
- Presencia de cubierta fibrosa fina (SI / NO)
- Placa positiva para inflamación (SI / NO)
- Placa con neovascularización (SI / NO)
- Placa vulnerable (SI / NO)

En la tabla se muestran los resultados obtenidos tras este análisis comparativo, obteniendo diferencias estadísticamente significativas en las variables:

- Placa positiva para inflamación ($p = 0,01$)
- Placa con neovascularización ($p = 0,032$)
- Placa vulnerable ($p = 0,001$)

Tabla 17 Análisis comparativo entre la variable PET-TC carotídeo positivo y las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea

Variable PET-TC carotídeo positivo	p
-Tipo de placa carotídea (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI)	0,398
-Presencia de macrófagos (no,+,++,+++)	0,561
-Presencia de CD34+ (SI / NO)	0,157
-Presencia de CD4+ (no,+,++)	0,272
-Presencia de PMN (SI / NO)	0,521
-Presencia de centro necrótico (SI / NO)	0,349
-Presencia de trombo (SI / NO)	0,137
-Presencia de placa fisurada (SI / NO)	0,116
-Presencia de cubierta fibrosa fina (SI / NO)	0,063
-Placa positiva para inflamación (SI / NO)	0,01
-Placa con neovascularización (SI / NO)	0,032
-Placa vulnerable (SI / NO)	0,001

RESULTADOS

A continuación se muestran los resultados estadísticos con su representación gráfica correspondiente mediante gráfico de barras agrupadas:

Tabla cruzada

Recuento	TIPODEPLACA					Total
	Placa tipo IV	Placa tipo Va	Placa tipo VI	Placa tipo Vb	Placa tipo Vc	
PET_TC_CAROTÍDEO_POSITIVO NO	0	14	4	6	3	27
SI	1	12	9	3	3	28
Total	1	26	13	9	6	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	4,060 ^a	4	,398
Razón de verosimilitud	4,515	4	,341
Asociación lineal por lineal	,130	1	,718
N de casos válidos	55		

a. 6 casillas (60,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,49.

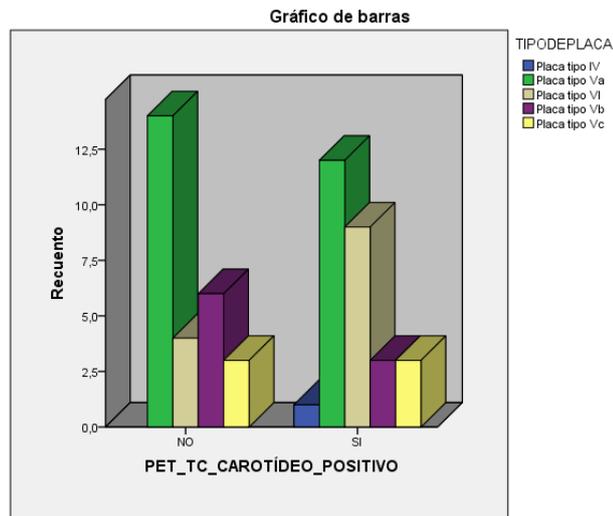


Figura 99 Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs TIPO DE PLACA)

Tabla cruzada

Recuento		MACRÓFAGOS				Total
		no hay	+	++	+++	
PET_TC_CAROTÍDEO_PO	NO	10	9	8	0	27
SITIVO	SI	10	6	11	1	28
Total		20	15	19	1	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2,056 ^a	3	,561
Razón de verosimilitud	2,448	3	,485
Asociación lineal por lineal	,567	1	,451
N de casos válidos	55		

a. 2 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,49.

Gráfico de barras

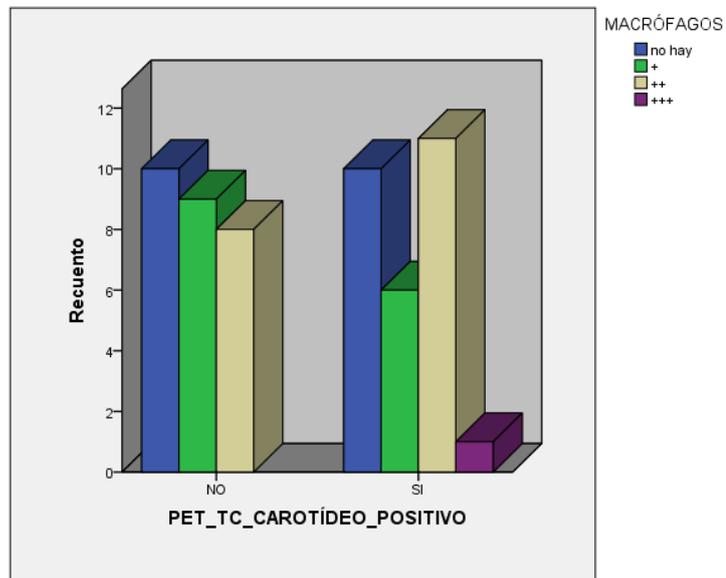


Figura 100 Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs MACRÓFAGOS)

Tabla cruzada

Recuento		CD34		Total
		NO	SI	
PET_TC_CAROTÍDEO_PO	NO	9	18	27
SITIVO	SI	5	23	28
Total		14	41	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,735 ^a	1	,188		
Corrección de continuidad ^b	1,015	1	,314		
Razón de verosimilitud	1,752	1	,186		
Prueba exacta de Fisher				,227	,157
Asociación lineal por lineal	1,703	1	,192		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,87.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

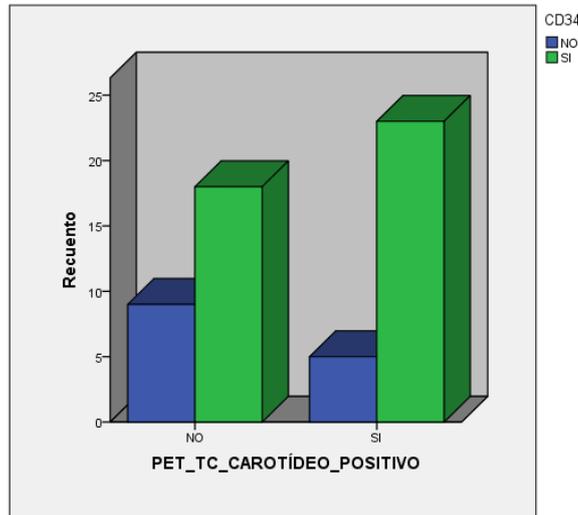


Figura 101 Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs CD34)

Tabla cruzada

Recuento		CD4			Total
		no	+	++	
PET_TC_CAROTÍDEO_PO	NO	5	15	7	27
SITIVO	SI	2	21	5	28
Total		7	36	12	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2,602 ^a	2	,272
Razón de verosimilitud	2,650	2	,266
Asociación lineal por lineal	,044	1	,834
N de casos válidos	55		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,44.

Gráfico de barras

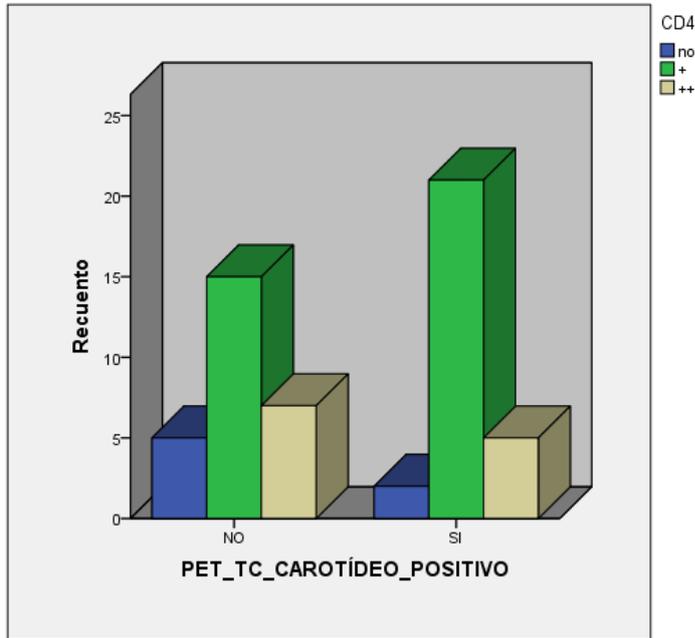


Figura 102 Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs CD4)

Tabla cruzada

Recuento		PMN		Total
		NO	SI	
PET_TC_CAROTÍDEO_PO	NO	24	3	27
SITIVO	SI	24	4	28
Total		48	7	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,125 ^a	1	,724		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,125	1	,723		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,521
Asociación lineal por lineal	,122	1	,726		
N de casos válidos	55				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,44.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

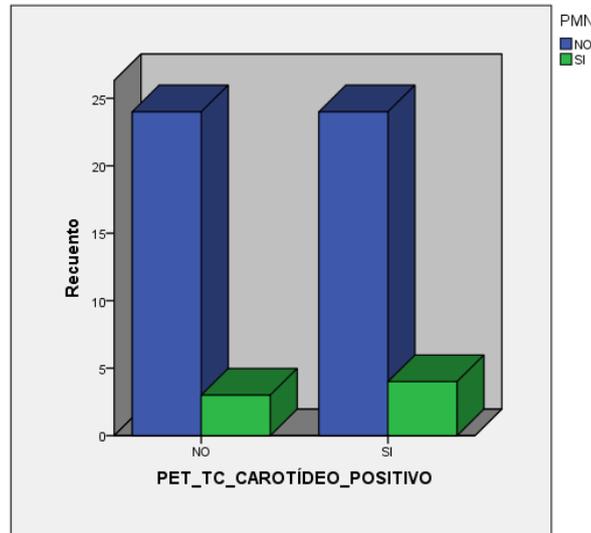


Figura 103 Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs PMN)

Tabla cruzada

Recuento		CENTRO NECRÓTICO		Total
		NO	SI	
PET_TC_CAROTÍDEO_PO	NO	8	19	27
SITIVO	SI	6	22	28
Total		14	41	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,487 ^a	1	,485		
Corrección de continuidad ^b	,151	1	,698		
Razón de verosimilitud	,488	1	,485		
Prueba exacta de Fisher				,547	,349
Asociación lineal por lineal	,478	1	,489		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,87.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

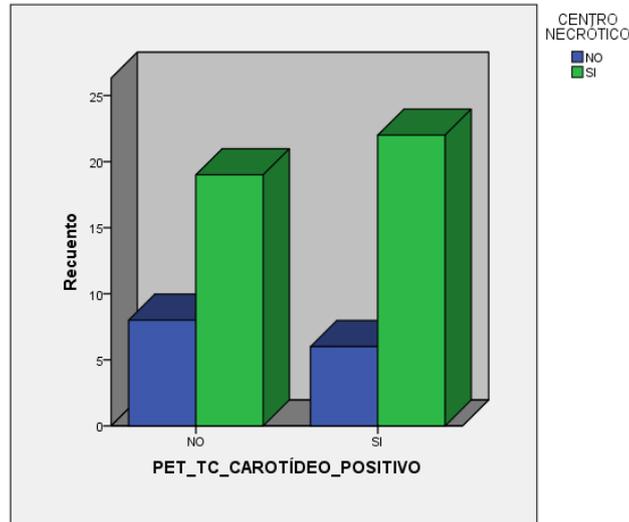


Figura 104 Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs C. NECRÓTICO)

Tabla cruzada

Recuento		TROMBO		Total
		NO	SI	
PET_TC_CAROTÍDEO_PO	NO	25	2	27
SITIVO	SI	22	6	28
Total		47	8	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	2,174 ^a	1	,140		
Corrección de continuidad ^b	1,192	1	,275		
Razón de verosimilitud	2,266	1	,132		
Prueba exacta de Fisher				,252	,137
Asociación lineal por lineal	2,134	1	,144		
N de casos válidos	55				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,93.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

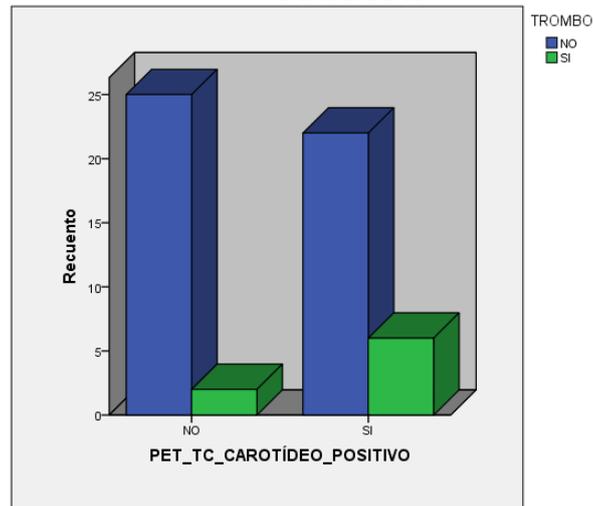


Figura 105 Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs TROMBO)

Tabla cruzada

Recuento		PLACA FISURADA		Total
		NO	SI	
PET_TC_CAROTÍDEO_PO	NO	23	4	27
SITIVO	SI	19	9	28
Total		42	13	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	2,287 ^a	1	,130		
Corrección de continuidad ^b	1,427	1	,232		
Razón de verosimilitud	2,337	1	,126		
Prueba exacta de Fisher				,205	,116
Asociación lineal por lineal	2,245	1	,134		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,38.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

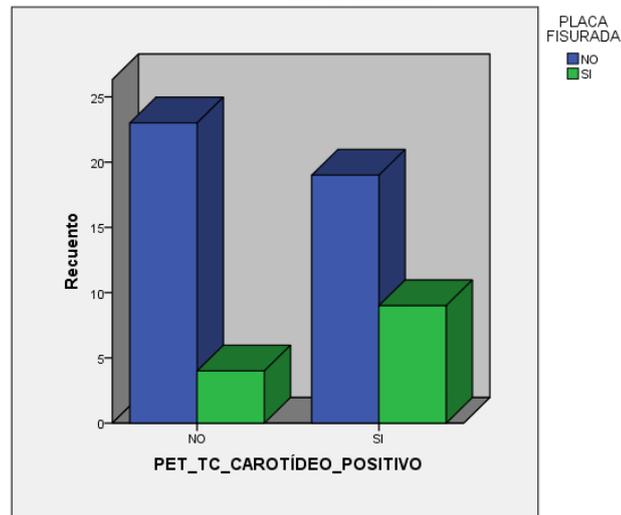


Figura 106 Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs PL. FISURADA)

Tabla cruzada

Recuento		CUBIERTA FIBROSA FINA		Total
		NO	SI	
PET_TC_CAROTÍDEO_PO	NO	19	8	27
SITIVO	SI	13	15	28
Total		32	23	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	3,238 ^a	1	,072		
Corrección de continuidad ^b	2,329	1	,127		
Razón de verosimilitud	3,278	1	,070		
Prueba exacta de Fisher				,102	,063
Asociación lineal por lineal	3,179	1	,075		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 11,29.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

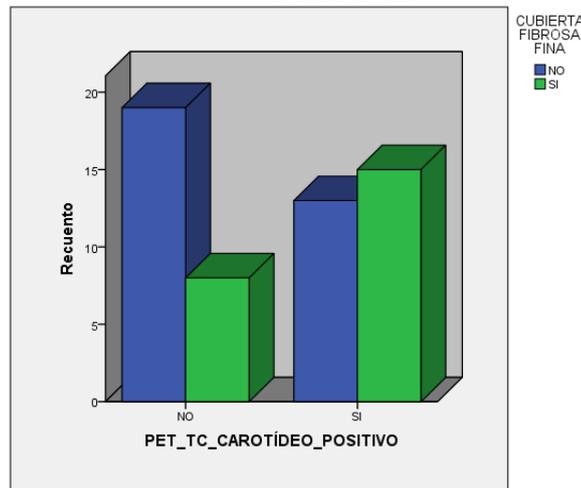


Figura 107 Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs CUB. FIB. FINA)

Tabla cruzada

Recuento		PLACA + PARA INFLAMACION		Total
		NO	SI	
PET_TC_CAROTÍDEO_PO	NO	15	12	27
SITIVO	SI	6	22	28
Total		21	34	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	6,782 ^a	1	,009		
Corrección de continuidad ^b	5,414	1	,020		
Razón de verosimilitud	6,952	1	,008		
Prueba exacta de Fisher				,013	,010
Asociación lineal por lineal	6,659	1	,010		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10,31.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

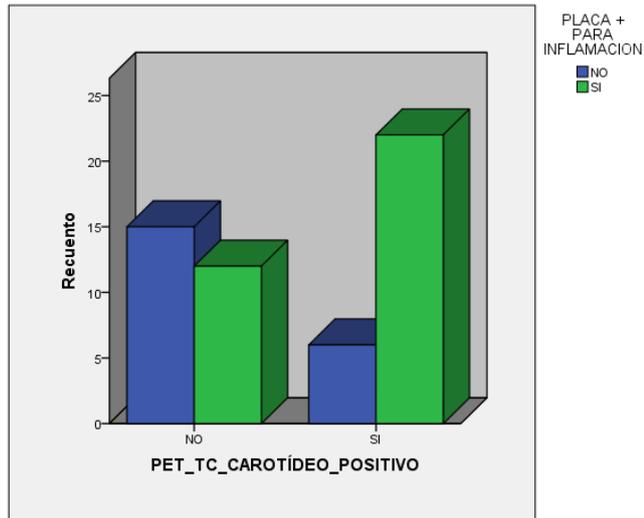


Figura 108 Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs PLACA + INFL.)

Tabla cruzada

Recuento		NEOVASCULARIZACIÓN		Total
		NO	SI	
PET_TC_CAROTÍDEO_PO	NO	12	15	27
SITIVO	SI	5	23	28
Total		17	38	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,550 ^a	1	,033		
Corrección de continuidad ^b	3,390	1	,066		
Razón de verosimilitud	4,649	1	,031		
Prueba exacta de Fisher				,044	,032
Asociación lineal por lineal	4,467	1	,035		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8,35.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

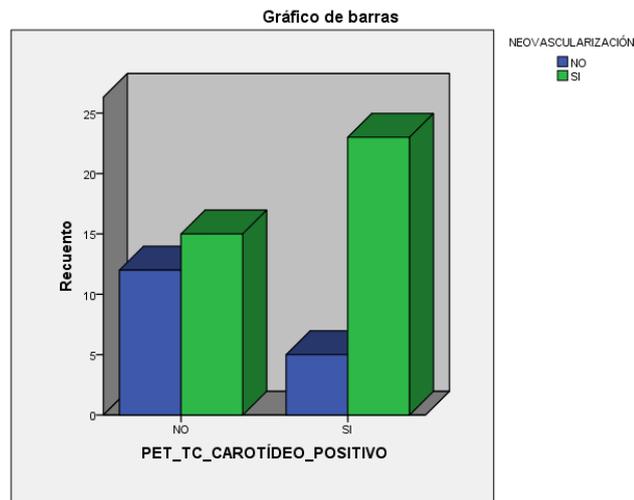


Figura 109 Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs NEOVASC.)

Tabla cruzada

Recuento		PLACA VULNERABLE		Total
		NO	SI	
PET_TC_CAROTÍDEO_PO	NO	15	12	27
SITIVO	SI	4	24	28
Total		19	36	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	10,354 ^a	1	,001		
Corrección de continuidad ^b	8,609	1	,003		
Razón de verosimilitud	10,842	1	,001		
Prueba exacta de Fisher				,002	,001
Asociación lineal por lineal	10,165	1	,001		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,33.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

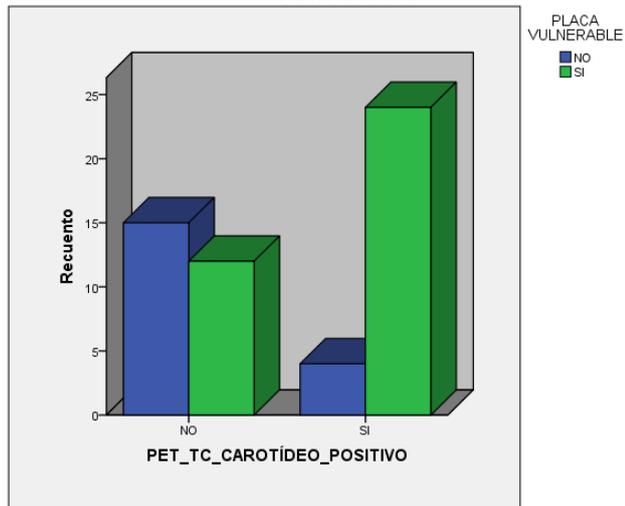


Figura 110 Gráfico de barras agrupadas (PET-TC CAROTÍDEO + vs PLACA VULN.)

6.2 Análisis de regresión lineal

Con el fin de evaluar la influencia de las variables demográficas y anatomopatológicas en conjunto, sobre la variable PET-TC carotídeo positivo, se ha efectuado un análisis de regresión lineal. Hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la variable *Número de linfocitos por mm²* ($p=0,002$) y en la variable placa vulnerable ($p=0,027$). Los resultados estadísticos se muestran a continuación.

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación
1	,774 ^a	,599	,166	,460

a. Predictores: (Constante), PLACA VULNERABLE, Insuficiencia renal crónica, Tratamiento con estatinas, EDAD, SEXO, Clínica, TROMBO, Cardiopatía isquémica, EPOC, PCR, Ictus previo, Hipertensión Arterial, CD34, Número de linfocitos por mm², PMN, Tam_placa, TIPODEPLACA, Diabetes Mellitus, Hipercolesterolemia, Tabaquismo, CENTRO NECRÓTICO, MACRÓFAGOS, CUBIERTA FIBROSA FINA, CD4, PLACA + PARA INFLAMACION, PLACA FISURADA, NEOVASCULARIZACIÓN

ANOVA^a

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	7,911	27	,293	1,383	,209 ^b
	Residuo	5,297	25	,212		
	Total	13,208	52			

a. Variable dependiente: PET_TC_CAROTÍDEO_POSITIVO

b. Predictores: (Constante), PLACA VULNERABLE, Insuficiencia renal crónica, Tratamiento con estatinas, EDAD, SEXO, Clínica, TROMBO, Cardiopatía isquémica, EPOC, PCR, Ictus previo, Hipertensión Arterial, CD34, Número de linfocitos por mm2, PMN, Tam_placa, TIPODEPLACA, Diabetes Mellitus, Hipercolesterolemia, Tabaquismo, CENTRO NECRÓTICO, MACRÓFAGOS, CUBIERTA FIBROSA FINA, CD4, PLACA + PARA INFLAMACION, PLACA FISURADA, NEOVASCULARIZACIÓN

Coefficientes^a

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error estándar	Beta		
1	(Constante)	,226	1,190		,190	,851
	EDAD	-,003	,013	-,049	-,259	,798
	SEXO	-,028	,228	-,023	-,124	,902
	Tabaquismo	,160	,239	,134	,671	,508
	Hipertensión Arterial	-,076	,232	-,059	-,327	,747
	Diabetes Mellitus	,016	,117	,026	,135	,894
	Hipercolesterolemia	-,125	,239	-,108	-,523	,606
	Tratamiento con estatinas	,234	,242	,202	,967	,343
	Cardiopatía isquémica	-,102	,207	-,088	-,493	,626
	Ictus previo	,072	,208	,063	,344	,733

RESULTADOS

EPOC	-,445	,293	-,302	-1,521	,141
Insuficiencia renal crónica	,155	,112	,249	1,386	,178
Clínica	-,005	,190	-,004	-,026	,979
PCR	,017	,023	,129	,736	,468
TIPODEPLACA	-,004	,097	-,009	-,042	,967
MACRÓFAGOS	-,169	,118	-,297	-1,426	,166
Número de linfocitos por mm2	,005	,001	,685	3,501	,002
Tam_placa	,058	,139	,084	,418	,679
CD34	-,208	,356	-,179	-,585	,564
CD4	-,403	,228	-,467	-1,770	,089
PMN	,069	,310	,044	,224	,825
CENTRO NECRÓTICO	-,314	,241	-,278	-1,306	,203
TROMBO	,068	,290	,046	,236	,816
PLACA FISURADA	-,112	,331	-,094	-,339	,738
CUBIERTA FIBROSA FINA	-,045	,234	-,044	-,191	,850
PLACA + PARA INFLAMACION	-,029	,276	-,028	-,106	,917
NEOVASCULARIZACIÓN	,366	,401	,336	,912	,370
PLACA VULNERABLE	,700	,297	,664	2,354	,027

a. Variable dependiente: PET_TC_CAROTÍDEO_POSITIVO

7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE SUBGRUPOS

7.1 Análisis de los resultados en función de la variable clínica

Para evaluar si la *variable clínica* era influyente a la hora de analizar los resultados, se ha realizado también un análisis de subgrupos en función de la clínica previa (estenosis sintomáticas vs asintomáticas). Para ello primero se ha practicado un test de chi-cuadrado para ver si ambos subgrupos eran comparables entre sí, comparando tanto variables demográficas de los pacientes como las variables resultantes del estudio anatomopatológico de la placa carotídea, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 18 Resultados estadísticos al comparar los subgrupos de la variable clínica en función de las variables demográficas de los pacientes (n=57)

Variable demográfica analizada	Estenosis sintomáticas n:16	Estenosis asintomáticas n: 41	p
Edad	70 (r:46-81)	69 (r:57-80)	0,657
Tabaquismo	n:14 (87,5%)	n:30 (73,2%)	0,214
Diabetes Mellitus	n:5 (31,2%)	n:22 (53,6%)	0,180
Hipertensión arterial	n:13 (81,2%)	n:32 (78%)	0,550
Dislipemia	n:13 (81,2%)	n:28 (68,3%)	0,263
Estatinas	n:13 (81,2%)	n:28 (68,3%)	0,263
Cardiopatía isquémica	n:3 (18,7%)	n:12 (29,2%)	0,325
EPOC	n:1 (6,2%)	n:13 (14,6%)	0,357
IRC	n:1 (6,2%)	n:4 (9,7%)	0,358

RESULTADOS

Estadísticas de grupo

	Clínica	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EDAD	ASINTOMÁTICA	41	69,95	8,200	1,281
	SINTOMÁTICA	16	68,69	7,236	1,809

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EDAD	Se asumen varianzas iguales	,199	,657	,539	55	,592	1,264	2,343	-3,432	5,960
	No se asumen varianzas iguales			,570	30,893	,573	1,264	2,216	-3,257	5,785

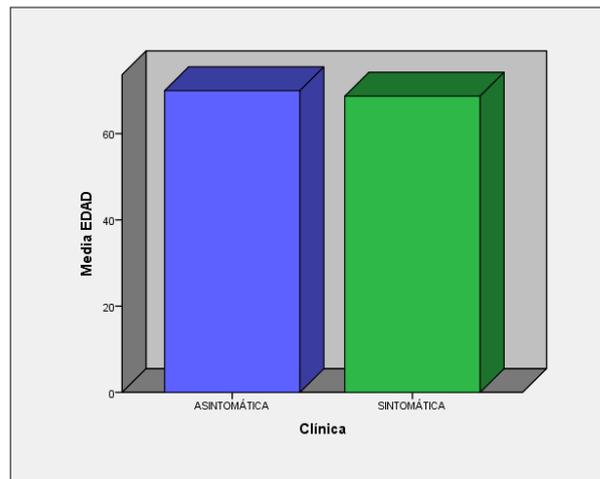


Figura 111 Gráfico de barras (CLÍNICA vs EDAD)

Tabla cruzada

Recuento		Tabaquismo		Total
		no	si	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	11	30	41
	SINTOMÁTICA	2	14	16
Total		13	44	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,342 ^a	1	,247		
Corrección de continuidad ^b	,652	1	,420		
Razón de verosimilitud	1,466	1	,226		
Prueba exacta de Fisher				,313	,214
Asociación lineal por lineal	1,319	1	,251		
N de casos válidos	57				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,65.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

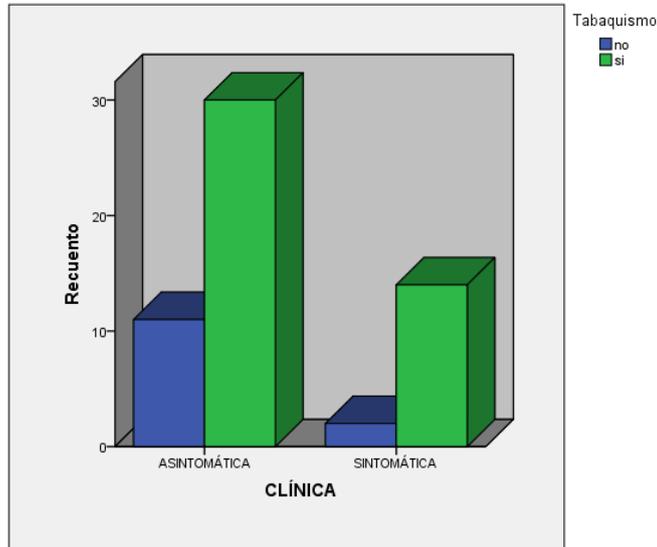


Figura 112 Gráfico de barras (CLÍNICA vs TABAQUISMO)

Tabla cruzada

Recuento		DM			Total
		no	DMNID	DMID	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	19	11	11	41
	SINTOMÁTICA	11	4	1	16
Total		30	15	12	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	3,428 ^a	2	,180
Razón de verosimilitud	3,961	2	,138
Asociación lineal por lineal	3,280	1	,070
N de casos válidos	57		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,37.

Gráfico de barras

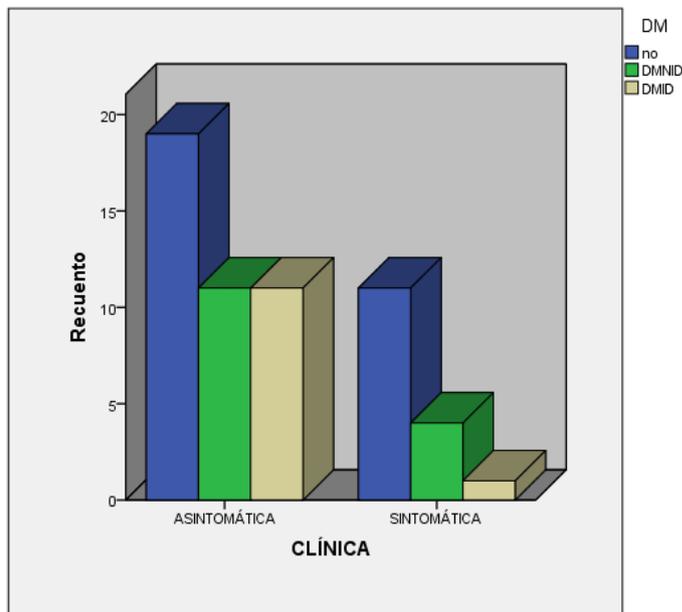


Figura 113 Gráfico de barras (CLÍNICA vs DIABETES MELLITUS)

Tabla cruzada

Recuento		HTA		Total
		no	si	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	9	32	41
	SINTOMÁTICA	3	13	16
Total		12	45	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,071 ^a	1	,790		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,072	1	,788		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,550
Asociación lineal por lineal	,070	1	,792		
N de casos válidos	57				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,37.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

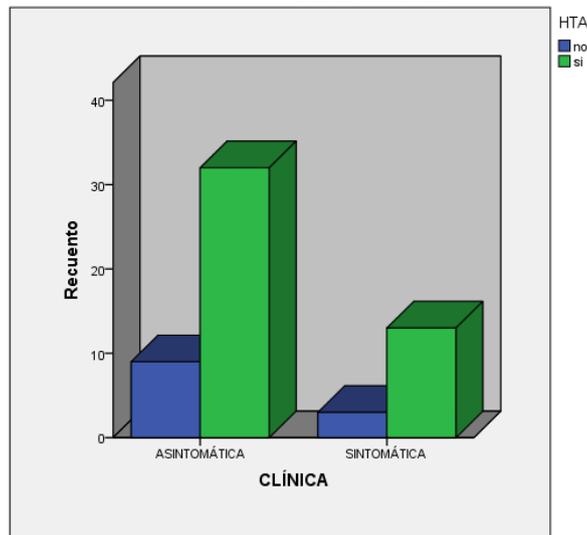


Figura 114 Gráfico de barras (CLÍNICA vs HIPERTENSIÓN ARTERIAL)

Tabla cruzada

		COLESTEROL		Total
		no	si	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	13	28	41
	SINTOMÁTICA	3	13	16
Total		16	41	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,957 ^a	1	,328		
Corrección de continuidad ^b	,423	1	,516		
Razón de verosimilitud	1,009	1	,315		
Prueba exacta de Fisher				,513	,263
Asociación lineal por lineal	,940	1	,332		
N de casos válidos	57				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,49.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

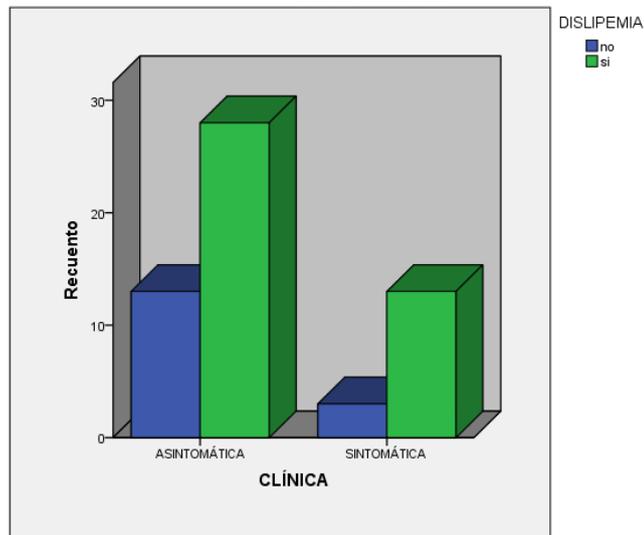


Figura 115 Gráfico de barras (CLÍNICA vs DISLIPEMIA)

Tabla cruzada

Recuento		ESTATINAS		Total
		NO	SI	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	13	28	41
	SINTOMÁTICA	3	13	16
Total		16	41	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,957 ^a	1	,328		
Corrección de continuidad ^b	,423	1	,516		
Razón de verosimilitud	1,009	1	,315		
Prueba exacta de Fisher				,513	,263
Asociación lineal por lineal	,940	1	,332		
N de casos válidos	57				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,49.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

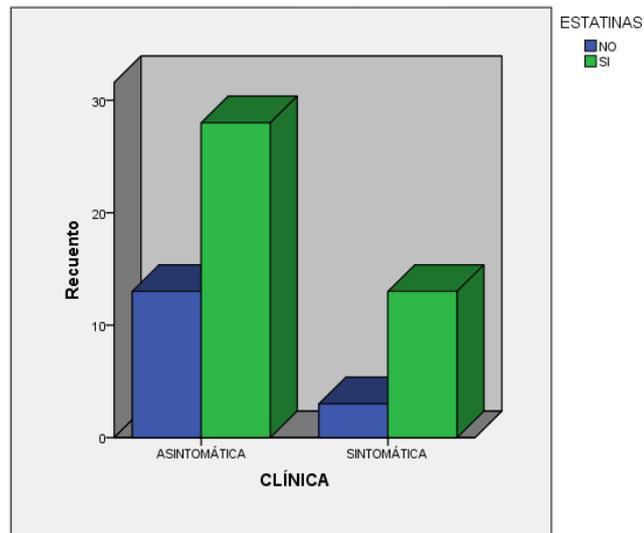


Figura 116 Gráfico de barras (CLÍNICA vs TRATAMIENTO CON ESTATINAS)

Tabla cruzada

Recuento		CARD_isq		Total
		no	si	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	29	12	41
	SINTOMÁTICA	13	3	16
Total		42	15	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,657 ^a	1	,418		
Corrección de continuidad ^b	,226	1	,634		
Razón de verosimilitud	,688	1	,407		
Prueba exacta de Fisher				,517	,325
Asociación lineal por lineal	,645	1	,422		
N de casos válidos	57				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,21.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

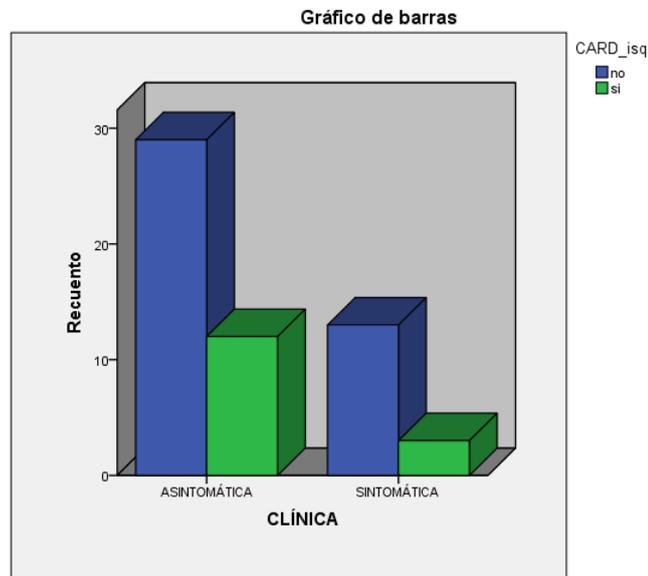


Figura 117 Gráfico de barras (CLÍNICA vs CARDIOPATÍA ISQUÉMICA)

Tabla cruzada

Recuento		EPOC		Total
		no	si	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	35	6	41
	SINTOMÁTICA	15	1	16
Total		50	7	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,751 ^a	1	,386		
Corrección de continuidad ^b	,174	1	,676		
Razón de verosimilitud	,844	1	,358		
Prueba exacta de Fisher				,660	,357
Asociación lineal por lineal	,738	1	,390		
N de casos válidos	57				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,96.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

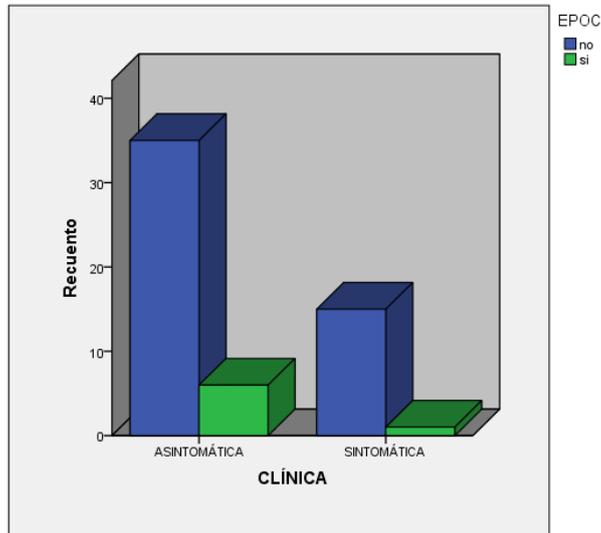


Figura 118 Gráfico de barras (CLÍNICA vs EPOC)

Tabla cruzada

Recuento		IRC				Total
		no	leve	moderada	grave	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	30	6	2	3	41
	SINTOMÁTICA	15	1	0	0	16
Total		45	7	2	3	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	3,227 ^a	3	,358
Razón de verosimilitud	4,644	3	,200
Asociación lineal por lineal	2,961	1	,085
N de casos válidos	57		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,56.

Gráfico de barras

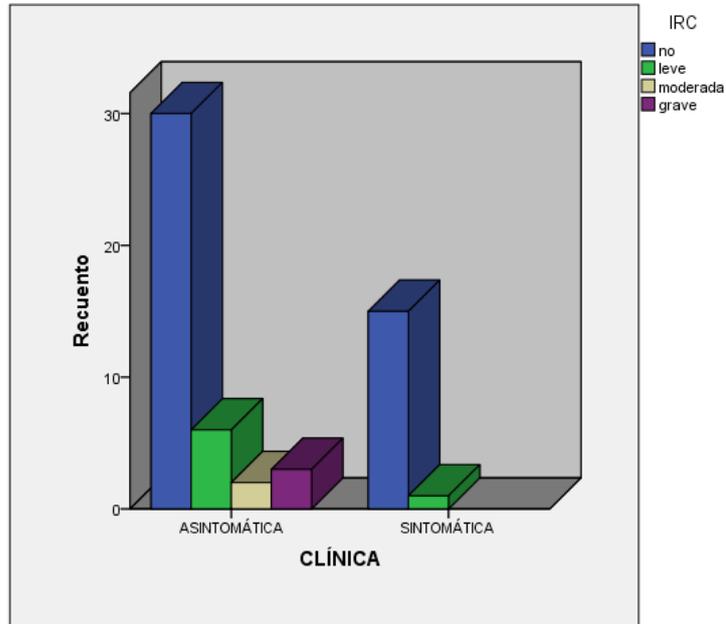


Figura 119 Gráfico de barras (CLÍNICA vs IRC)

Tabla 19 Resultados estadísticos al comparar los subgrupos de la variable clínica en función de la variable PET-TC carotídeo positivo y de las variables resultantes del estudio anatomopatológico de la placa carotídea (n=55)

Variable analizada	Estenosis sintomáticas n:15	Estenosis asintomáticas n: 40	p
Prueba PET-TC carotídeo +	n:8 (53,3%)	n:20 (50%)	0,533
Tipo de placa carotídea (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI)	Ver gráficos	Ver gráficos	0,915
-Presencia de macrófagos (no,+,++,+++)	Ver gráficos	Ver gráficos	0,568
-Presencia de CD34+	n:11 (73,3%)	n:30 (75%)	0,577
-Presencia de CD4+ (no,+,++)	Ver gráficos	Ver gráficos	0,979
-Presencia de PMN	n:0 (0%)	n:7 (17,5%)	0,092
-Presencia de centro necrótico	n:10 (66,6%)	n:31 (77,5%)	0,311
-Presencia de trombo	n:2 (13,3%)	n:6 (15%)	0,624
-Presencia de placa fisurada	n:4 (26,6%)	n:9 (22,5%)	0,501
- Presencia de cubierta fibrosa fina	n:7 (46,6%)	n:16 (40%)	0,442
- Placa positiva para inflamación	n:8 (53,3%)	n:26 (65%)	0,312
- Placa con neovascularización	n:10 (66,6%)	n:28 (70%)	0,528
- Placa vulnerable	n:9 (60%)	n:27 (67,5%)	0,414

Tabla cruzada

Recuento		Total
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	40
	SINTOMÁTICA	15
Total		55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,049 ^a	1	,826		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,049	1	,826		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,533
Asociación lineal por lineal	,048	1	,827		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,36.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

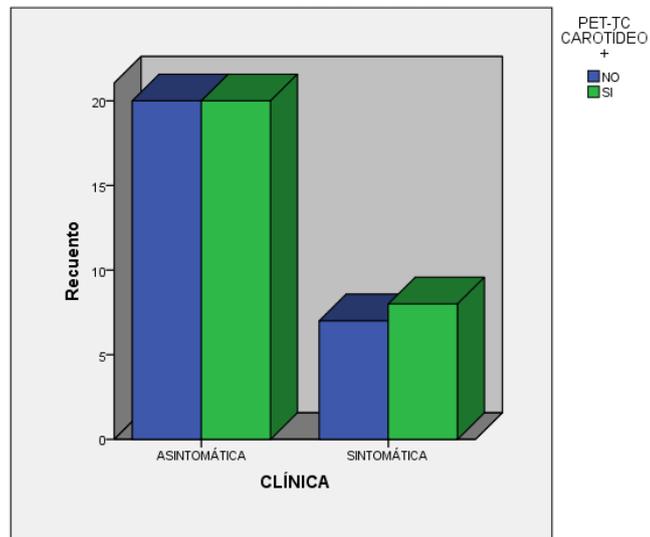


Figura 120 Gráfico de barras (CLÍNICA vs PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO)

Tabla cruzada

Recuento	TIPODEPLACA					Total
	Placa tipo IV	Placa tipo Va	Placa tipo VI	Placa tipo Vb	Placa tipo Vc	
	CLÍNICA ASINTOMÁTICA	1	20	9	6	
SINTOMÁTICA	0	6	4	3	2	15
Total	1	26	13	9	6	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,964 ^a	4	,915
Razón de verosimilitud	1,220	4	,875
Asociación lineal por lineal	,674	1	,411
N de casos válidos	55		

a. 6 casillas (60,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,27.

Gráfico de barras

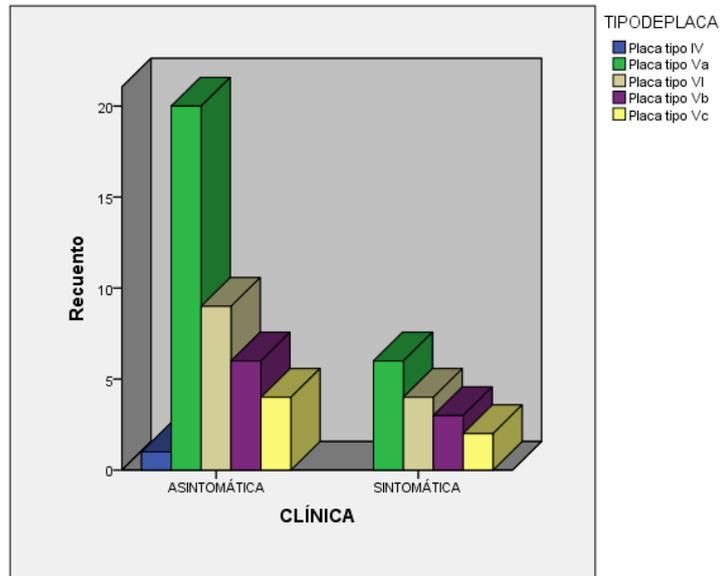


Figura 121 Gráfico de barras (CLÍNICA vs TIPO DE PLACA)

Tabla cruzada

RESULTADOS

Recuento

		MACRÓFAGOS				Total
		no hay	+	++	+++	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	15	9	15	1	40
	SINTOMÁTICA	5	6	4	0	15
Total		20	15	19	1	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2,023 ^a	3	,568
Razón de verosimilitud	2,214	3	,529
Asociación lineal por lineal	,187	1	,666
N de casos válidos	55		

a. 3 casillas (37,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,27.

Gráfico de barras

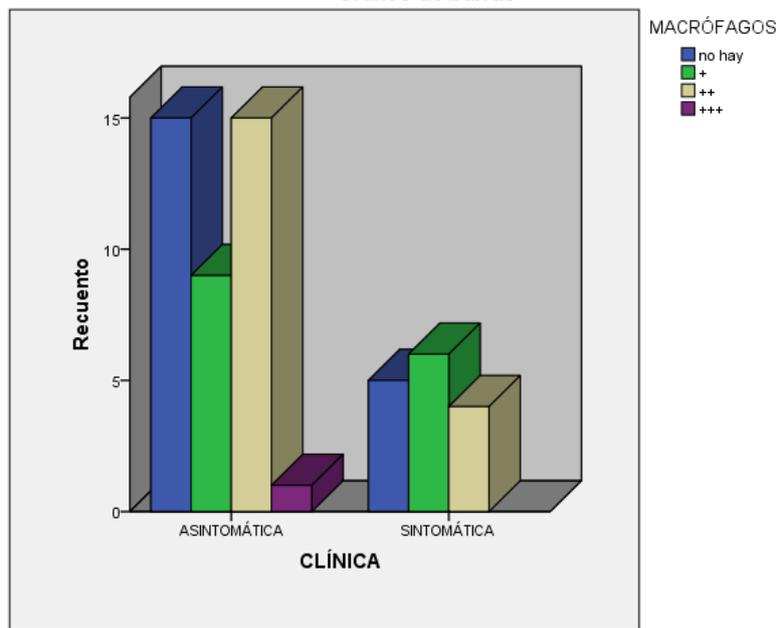


Figura 122 Gráfico de barras (CLÍNICA vs MACRÓFAGOS)

Tabla cruzada

Recuento

		CD34		Total
		NO	SI	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	10	30	40
	SINTOMÁTICA	4	11	15
Total		14	41	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,016 ^a	1	,899		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,016	1	,900		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,577
Asociación lineal por lineal	,016	1	,900		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,82.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

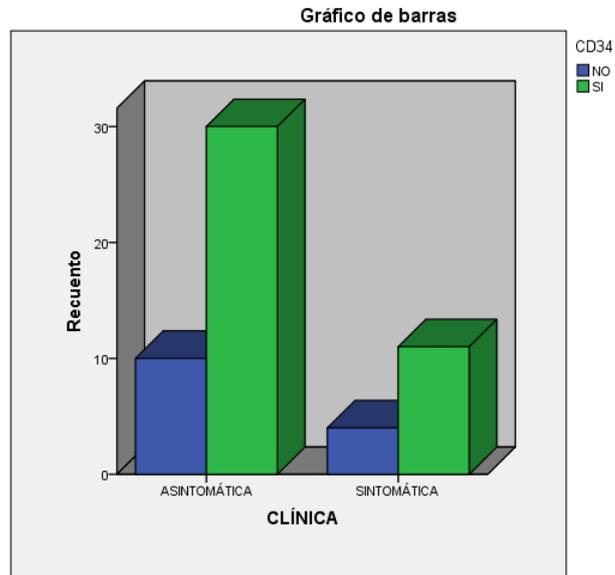


Figura 123 Gráfico de barras (CLÍNICA vs CD34)

Tabla cruzada

Recuento		CD4			Total
		no	+	++	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	5	26	9	40
	SINTOMÁTICA	2	10	3	15
Total		7	36	12	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,042 ^a	2	,979
Razón de verosimilitud	,042	2	,979
Asociación lineal por lineal	,035	1	,851
N de casos válidos	55		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,91.

Gráfico de barras

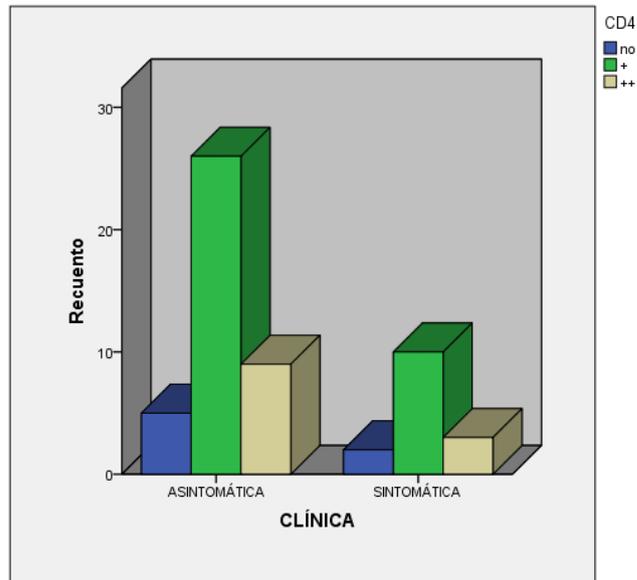


Figura 124 Gráfico de barras (CLÍNICA vs CD4)
Tabla cruzada

Recuento

		PMN		Total
		NO	SI	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	33	7	40
	SINTOMÁTICA	15	0	15
Total		48	7	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	3,008 ^a	1	,083		
Corrección de continuidad ^b	1,639	1	,201		
Razón de verosimilitud	4,830	1	,028		
Prueba exacta de Fisher				,171	,092
Asociación lineal por lineal	2,953	1	,086		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,91.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

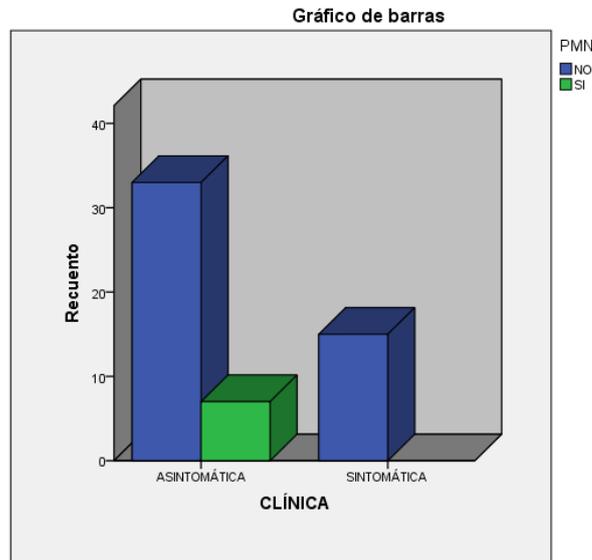


Figura 125 Gráfico de barras (CLÍNICA vs PMN)

Tabla cruzada

Recuento		CENTRO NECRÓTICO		Total
		NO	SI	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	9	31	40
	SINTOMÁTICA	5	10	15
Total		14	41	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,675 ^a	1	,411		
Corrección de continuidad ^b	,225	1	,636		
Razón de verosimilitud	,652	1	,420		
Prueba exacta de Fisher				,493	,311
Asociación lineal por lineal	,662	1	,416		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,82.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

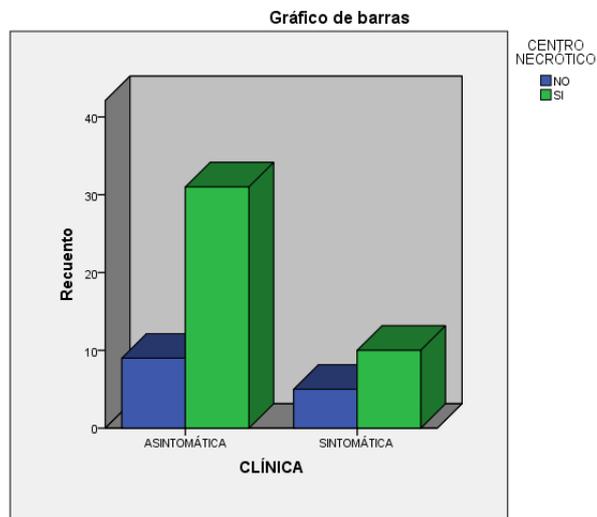


Figura 126 Gráfico de barras (CLÍNICA vs CENTRO NECRÓTICO)

Tabla cruzada

Recuento		TROMBO		Total
		NO	SI	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	34	6	40
	SINTOMÁTICA	13	2	15
Total		47	8	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,024 ^a	1	,876		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,025	1	,875		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,624
Asociación lineal por lineal	,024	1	,877		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,18.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

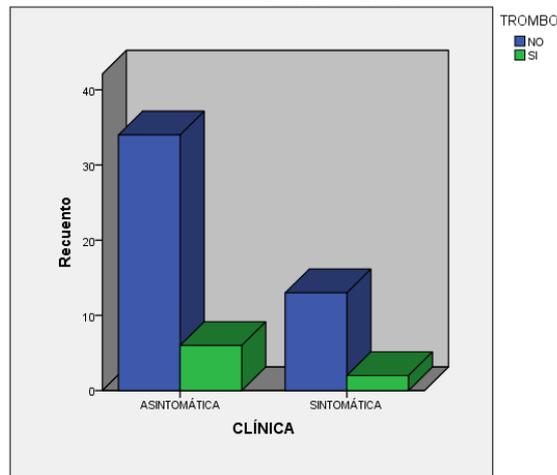


Figura 127 Gráfico de barras (CLÍNICA vs TROMBO)

Tabla cruzada

Recuento		PLACA FISURADA		Total
		NO	SI	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	31	9	40
	SINTOMÁTICA	11	4	15
Total		42	13	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,105 ^a	1	,746		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,103	1	,748		
Prueba exacta de Fisher				,734	,501
Asociación lineal por lineal	,103	1	,748		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,55.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

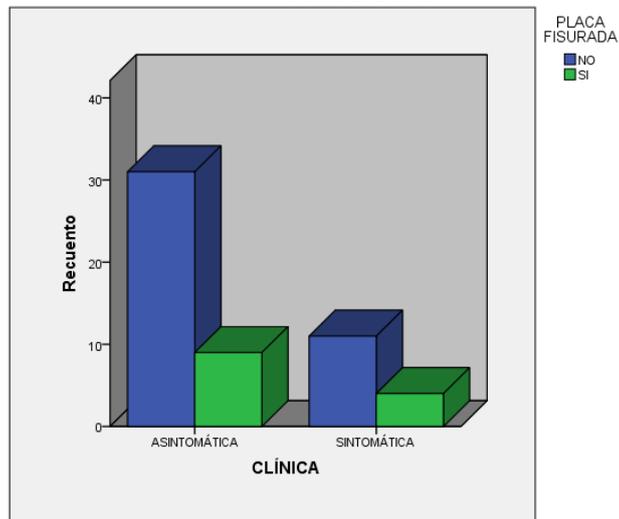


Figura 128 Gráfico de barras (CLÍNICA vs PLACA FISURADA)

Tabla cruzada

Recuento		CUBIERTA FIBROSA FINA		Total
		NO	SI	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	24	16	40
	SINTOMÁTICA	8	7	15
Total		32	23	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,199 ^a	1	,655		
Corrección de continuidad ^b	,019	1	,889		
Razón de verosimilitud	,198	1	,656		
Prueba exacta de Fisher				,762	,442
Asociación lineal por lineal	,196	1	,658		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,27.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

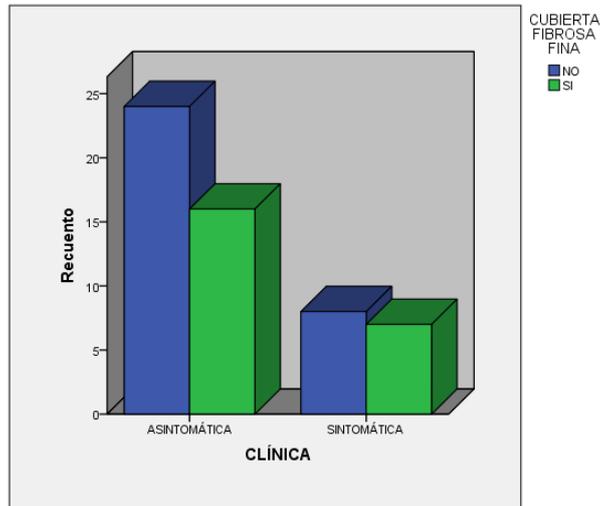


Figura 129 Gráfico de barras (CLÍNICA vs CUBIERTA FIBROSA FINA)

Tabla cruzada

Recuento

		PLACA + PARA INFLAMACION		Total
		NO	SI	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	14	26	40
	SINTOMÁTICA	7	8	15
Total		21	34	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,629 ^a	1	,428		
Corrección de continuidad ^b	,232	1	,630		
Razón de verosimilitud	,621	1	,431		
Prueba exacta de Fisher				,537	,312
Asociación lineal por lineal	,618	1	,432		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,73.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

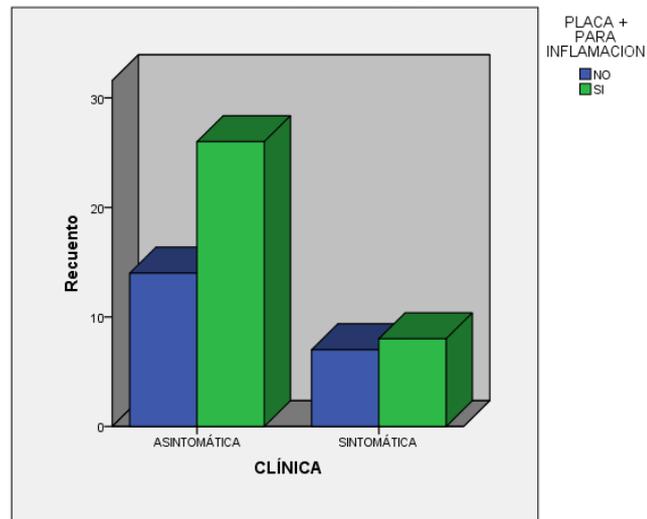


Figura 130 Gráfico de barras (CLÍNICA vs PLACA + PARA INFLAMACIÓN)

Tabla cruzada

Recuento		NEOVASCULARIZACIÓN		Total
		NO	SI	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	12	28	40
	SINTOMÁTICA	5	10	15
Total		17	38	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,057 ^a	1	,812		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,056	1	,812		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,528
Asociación lineal por lineal	,056	1	,813		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,64.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

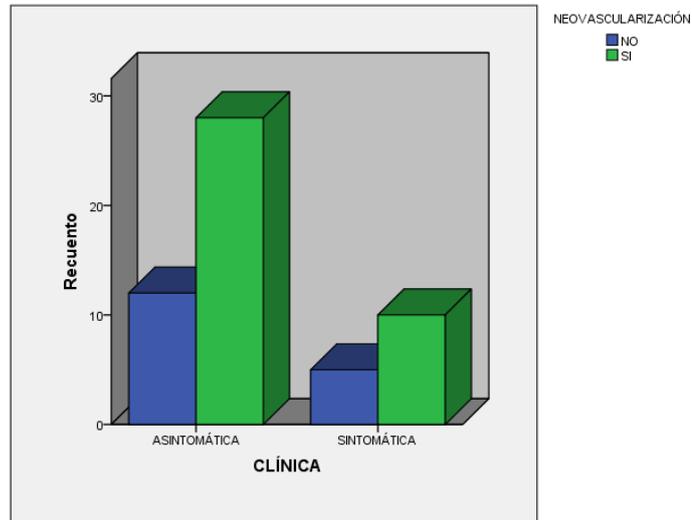


Figura 131 Gráfico de barras (CLÍNICA vs NEOVASCULARIZACIÓN)

Tabla cruzada

Recuento		PLACA VULNERABLE		Total
		NO	SI	
CLÍNICA	ASINTOMÁTICA	13	27	40
	SINTOMÁTICA	6	9	15
Total		19	36	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,271 ^a	1	,602		
Corrección de continuidad ^b	,041	1	,839		
Razón de verosimilitud	,268	1	,605		
Prueba exacta de Fisher				,752	,414
Asociación lineal por lineal	,266	1	,606		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,18.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

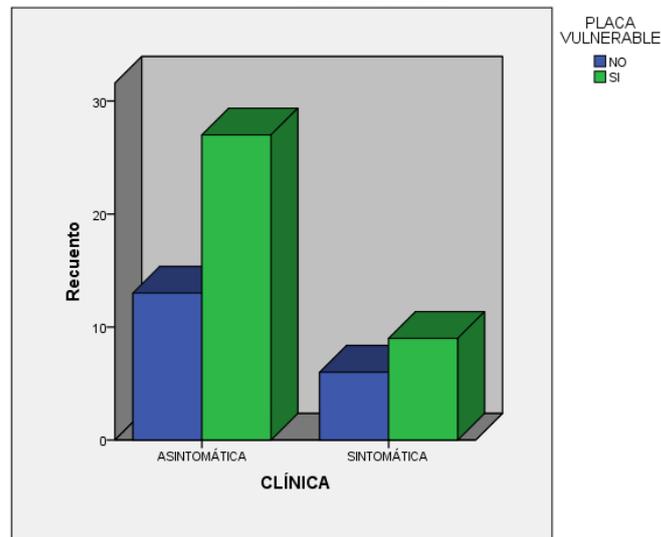


Figura 132 Gráfico de barras (CLÍNICA vs PLACA VULNERABLE)

Una vez comprobado que los subgrupos estenosis sintomática vs asintomática son comparables, se practicó un *test de chi cuadrado* para cada uno de los subgrupos enfrentando la variable *Prueba PET-TC carotídeo positivo* con el resto de variables a estudio, obteniendo diferencias estadísticamente significativas para las variables *placa positiva para inflamación* ($p=0,048$) y *placa vulnerable* ($p=0,003$) en el subgrupo de estenosis asintomáticas (tabla 20).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas en el subgrupo de estenosis sintomáticas (tabla 21).

Tabla 20 Análisis comparativo entre la variable PET-TC carotídeo positivo y las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea en el subgrupo de carótidas con estenosis asintomáticas (n=40)

Prueba PET-TC carotídeo positivo (subgrupo de estenosis asintomáticas)	p
-Tipo de placa carotídea (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI)	0,580
-Presencia de macrófagos (no,+,++,+++)	0,545
-Presencia de CD34+ (SI / NO)	0,358
-Presencia de CD4+ (no,+,++)	0,403
-Presencia de PMN (SI / NO)	0,500
-Presencia de centro necrótico (SI / NO)	0,500
-Presencia de trombo (SI / NO)	0,331
-Presencia de placa fisurada (SI / NO)	0,225
-Presencia de cubierta fibrosa fina (SI / NO)	0,167
-Placa positiva para inflamación (SI / NO)	0,048
-Placa con neovascularización (SI / NO)	0,150
-Placa vulnerable (SI / NO)	0,003

Tabla 21 Análisis comparativo entre la variable PET-TC carotídeo positivo y las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea en el subgrupo de carótidas con estenosis sintomáticas (n=15)

Prueba PET-TC carotídeo positivo (subgrupo de estenosis sintomáticas)	p
-Tipo de placa carotídea (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI)	0,736
-Presencia de macrófagos (no,+,++,+++)	0,566
-Presencia de CD34+ (SI / NO)	0,231
-Presencia de CD4+ (no,+,++)	0,262
-Presencia de PMN (SI / NO)	----
-Presencia de centro necrótico (SI / NO)	0,427
-Presencia de trombo (SI / NO)	0,267
-Presencia de placa fisurada (SI / NO)	0,338
-Presencia de cubierta fibrosa fina (SI / NO)	0,214
-Placa positiva para inflamación (SI / NO)	0,100
-Placa con neovascularización (SI / NO)	0,100
-Placa vulnerable (SI / NO)	0,231

7.2 Análisis de los resultados en función de la variable “tratamiento con estatinas”

Para evaluar si la *variable “tratamiento con estatinas”* era influyente a la hora de analizar los resultados, se ha realizado también un análisis de subgrupos en función de si el paciente estaba bajo tratamiento con estatinas en el momento de realizar el PET-TC carotídeo (estatinas SÍ vs estatinas NO). . Para ello primero se ha practicado un test de chi-cuadrado para ver si ambos subgrupos eran comparables entre sí, comparando tanto variables demográficas de los pacientes como las variables resultantes del estudio anatomopatológico de la placa carotídea, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 22 Resultados estadísticos al comparar los subgrupos de la variable “tratamiento con estatinas” en función de las variables demográficas de los pacientes (n=57)

Variable demográfica analizada	Estatinas NO n:16	Estatinas SI n: 41	p
Edad	70 (r:46-81)	67 (r:49-80)	0,411
Tabaquismo	n:13 (81,2%)	n:31 (75,6%)	0,470
Diabetes Mellitus	n:7 (43,7%)	n:20 (48,7%)	0,596
Hipertensión arterial	n:12 (75%)	n:33 (80,4%)	0,450
Dislipemia	n:6 (37,5%)	n:35 (87,8%)	0,001
Cardiopatía isquémica	n:4 (25%)	n:11 (26,8%)	0,586
Ictus previo	n:3 (18,7%)	n:12 (29,2%)	0,325
EPOC	n:1 (6,2%)	n:6 (14,6%)	0,357
IRC	n:0 (0%)	n:5 (12,1%)	0,177

Estadísticas de grupo

	Tratamiento con estatinas	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EDAD	NO	16	67,69	8,792	2,198
	SI	41	70,34	7,505	1,172

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EDAD Se asumen varianzas iguales	,687	,411	1,143	55	,258	-2,654	2,322	-7,307	1,999	
EDAD No se asumen varianzas iguales			1,065	24,017	,297	-2,654	2,491	-7,795	2,487	

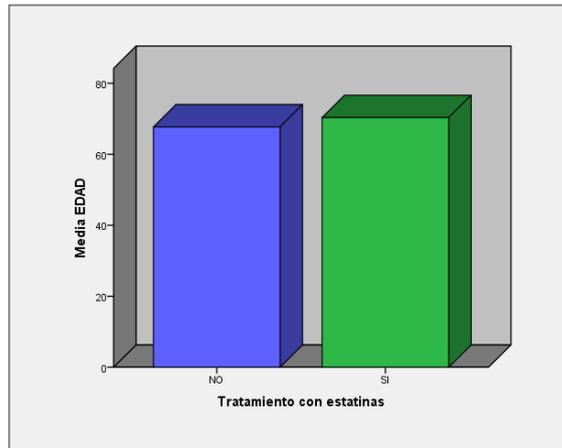


Figura 133 Gráfico de barras (ESTATINAS vs EDAD)

Tabla cruzada

Recuento		Tabaquismo		Total
		no	si	
ESTATINAS	NO	3	13	16
	SI	10	31	41
Total		13	44	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,208 ^a	1	,648		
Corrección de continuidad ^b	,011	1	,917		
Razón de verosimilitud	,214	1	,644		
Prueba exacta de Fisher				,740	,470
Asociación lineal por lineal	,204	1	,651		
N de casos válidos	57				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,65.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

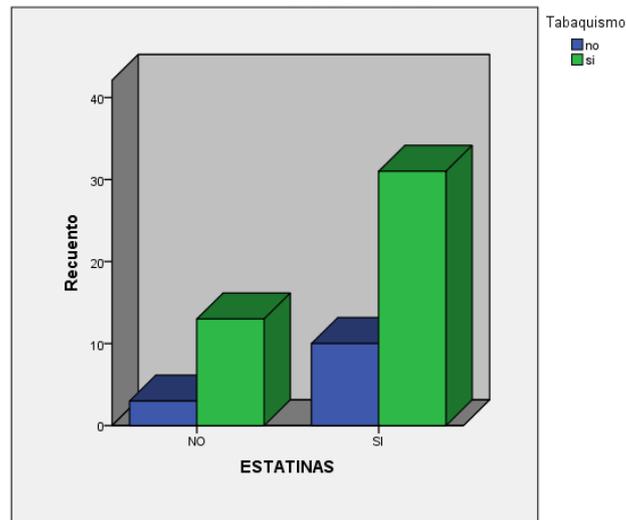


Figura 134 Gráfico de barras (ESTATINAS vs TABAQUISMO)

Tabla cruzada

Recuento		DM			Total
		no	DMNID	DMID	
ESTATINAS	NO	9	5	2	16
	SI	21	10	10	41
Total		30	15	12	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,034 ^a	2	,596
Razón de verosimilitud	1,111	2	,574
Asociación lineal por lineal	,508	1	,476
N de casos válidos	57		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,37.

Gráfico de barras

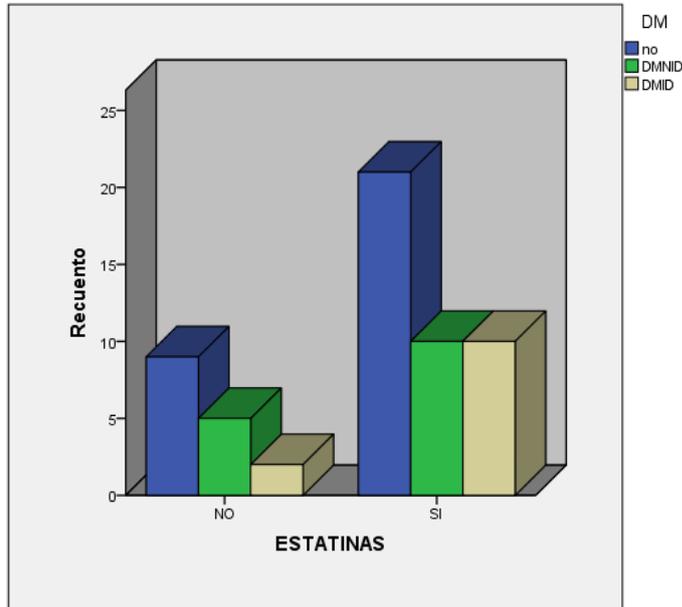


Figura 135 Gráfico de barras (ESTATINAS vs DIABETES MELLITUS)

Tabla cruzada

Recuento		HTA		Total
		no	si	
ESTATINAS	NO	4	12	16
	SI	8	33	41
Total		12	45	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,209 ^a	1	,648		
Corrección de continuidad ^b	,009	1	,924		
Razón de verosimilitud	,203	1	,652		
Prueba exacta de Fisher				,723	,450
Asociación lineal por lineal	,205	1	,651		
N de casos válidos	57				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,37.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

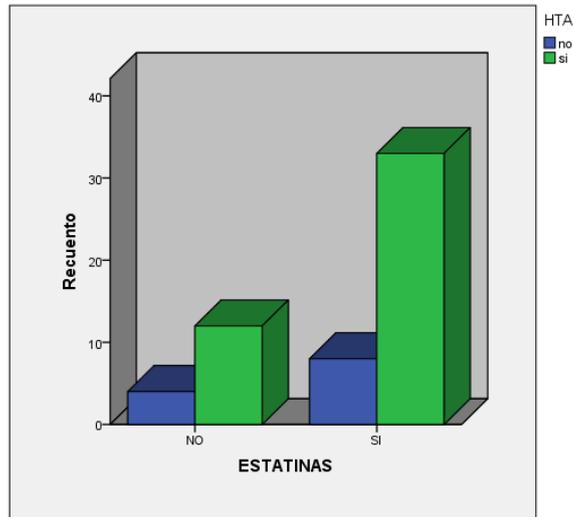


Figura 136 Gráfico de barras (ESTATINAS vs HIPERTENSIÓN ARTERIAL)

Tabla cruzada

		COLESTEROL		Total
		no	si	
ESTATINAS	NO	10	6	16
	SI	6	35	41
Total		16	41	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	13,059 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	10,796	1	,001		
Razón de verosimilitud	12,365	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	12,830	1	,000		
N de casos válidos	57				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,49.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

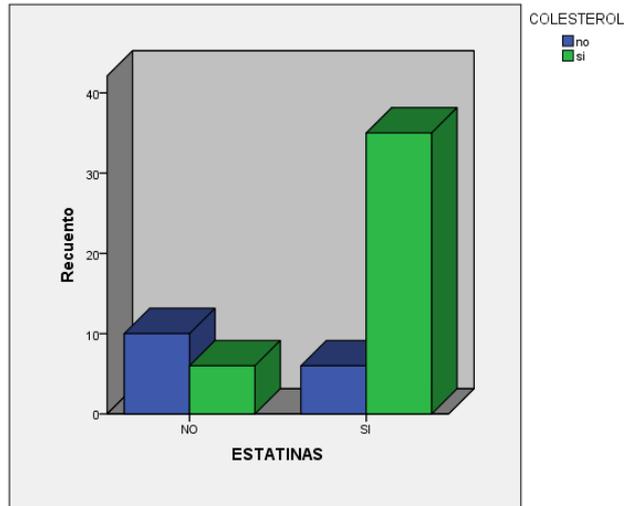


Figura 137 Gráfico de barras (ESTATINAS vs DISLIPEMIA)

Tabla cruzada

Recuento		CARD isq		Total
		no	si	
ESTATINAS	NO	12	4	16
	SI	30	11	41
Total		42	15	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,020 ^a	1	,888		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,020	1	,888		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,586
Asociación lineal por lineal	,020	1	,889		
N de casos válidos	57				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,21.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

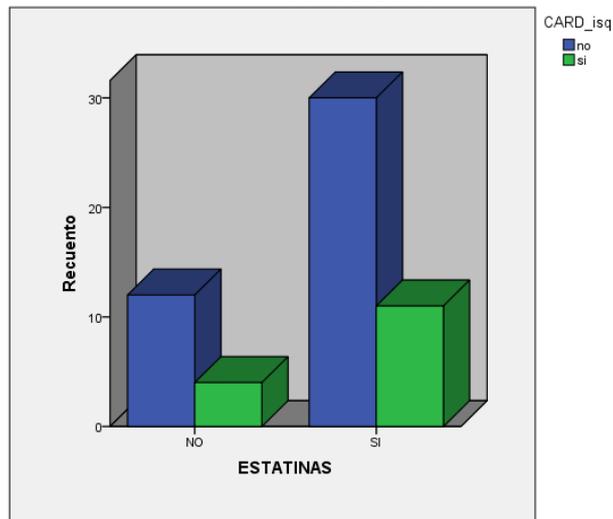


Figura 138 Gráfico de barras (ESTATINAS vs CARDIOPATÍA ISQUÉMICA)

ESTATINAS*ICTUS_PREV tabulación cruzada

Recuento

		ICTUS_PREV		Total
		NO	SI	
ESTATINAS	NO	13	3	16
	SI	29	12	41
Total		42	15	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,657 ^a	1	,418		
Corrección de continuidad ^b	,226	1	,634		
Razón de verosimilitud	,688	1	,407		
Prueba exacta de Fisher				,517	,325
Asociación lineal por lineal	,645	1	,422		
N de casos válidos	57				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,21.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

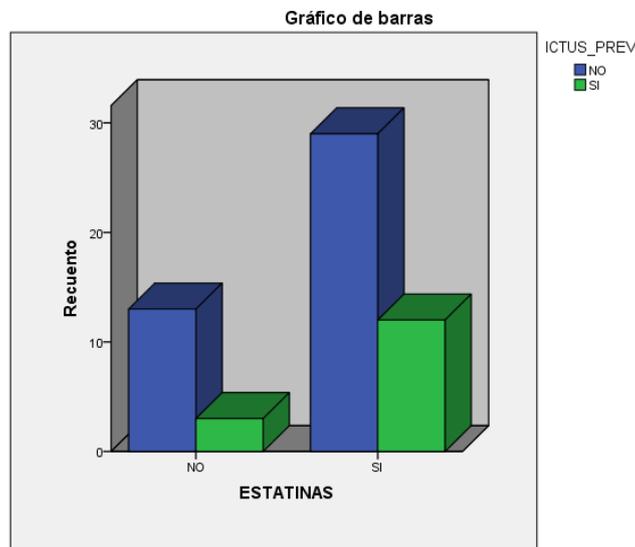


Figura 139 Gráfico de barras (ESTATINAS vs ICTUS PREVIO)

Tabla cruzada

		EPOC		Total
		no	si	
ESTATINAS	NO	15	1	16
	SI	35	6	41
Total		50	7	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,751 ^a	1	,386		
Corrección de continuidad ^b	,174	1	,676		
Razón de verosimilitud	,844	1	,358		
Prueba exacta de Fisher				,660	,357
Asociación lineal por lineal	,738	1	,390		
N de casos válidos	57				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,96.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

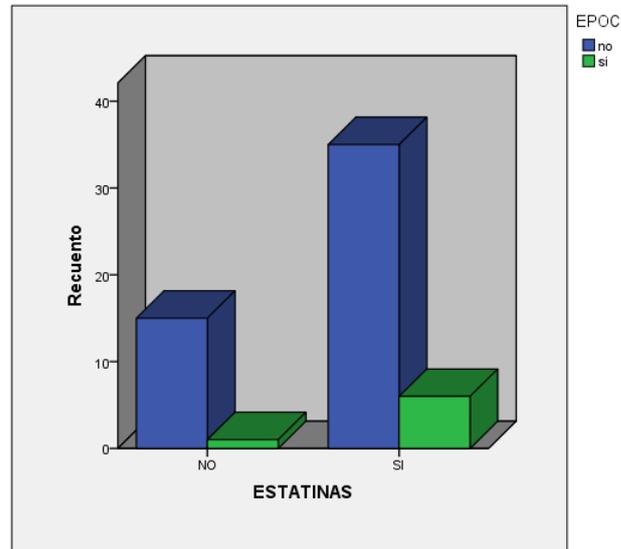


Figura 140 Gráfico de barras (ESTATINAS vs EPOC)

Tabla cruzada

Recuento

		IRC				Total
		no	leve	moderada	grave	
ESTATINAS	NO	12	4	0	0	16
	SI	33	3	2	3	41
Total		45	7	2	3	57

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	4,925 ^a	3	,177
Razón de verosimilitud	5,919	3	,116
Asociación lineal por lineal	,362	1	,547
N de casos válidos	57		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,56.

Gráfico de barras

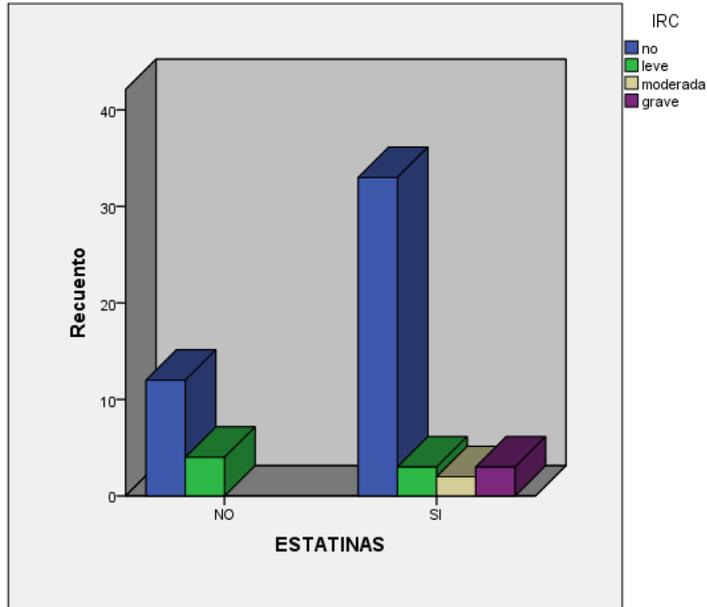


Figura 141 Gráfico de barras (ESTATINAS vs IRC)

Tabla 23 Resultados estadísticos al comparar los subgrupos de la variable “tratamiento con estatinas” en función de las variables clínica, PET-TC carotídeo positivo y de las resultantes del estudio anatomopatológico de la placa carotídea (n=55)

Variable analizada	Estatinas NO n:13	Estatinas SI n: 42	p
Clínica (sintomáticas)	n:3 (23%)	n:12 (28,57%)	0,499
Prueba PET-TC carotídeo +	n:6 (46,1%)	n:22 (52,3%)	0,470
Tipo de placa carotídea (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI)	Ver gráficos	Ver gráficos	0,557
-Presencia de macrófagos (no,+,++,+++)	Ver gráficos	Ver gráficos	0,330
-Presencia de CD34+	n:10 (76,9%)	n:31 (73,8%)	0,568
-Presencia de CD4+ (no,+,++)	Ver gráficos	Ver gráficos	0,797
-Presencia de PMN	n:3 (23%)	n:4 (9,52%)	0,204
-Presencia de centro necrótico	n:10 (76,9%)	n:31 (73,8%)	0,568
-Presencia de trombo	n:2 (5,3%)	n:6 (14,2%)	0,615
-Presencia de placa fisurada	n:5 (38,4%)	n:8 (19%)	0,144
- Presencia de cubierta fibrosa fina	n:5 (38,4%)	n:18 (42,8%)	0,520
- Placa positiva para inflamación	n:9 (69,2%)	n:25 (59,5%)	0,386
- Placa con neovascularización	n:9 (69,2%)	n:28 (69%)	0,637
- Placa vulnerable	n:8 (61,5%)	n:28 (69%)	0,490

Tratamiento con estatinas*Clínica tabulación cruzada

Recuento

		Clínica		Total
		ASINTOMÁTIC A	SINTOMÁTICA	
Tratamiento con estatinas	NO	10	3	13
	SI	30	12	42
Total		40	15	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,151 ^a	1	,697		
Corrección de continuidad ^b	,001	1	,974		
Razón de verosimilitud	,155	1	,694		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,499
Asociación lineal por lineal	,148	1	,700		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,55.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

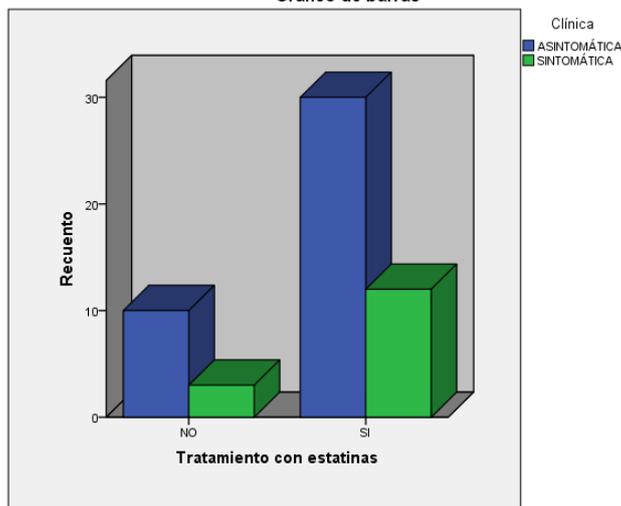


Figura 142 Gráfico de barras (ESTATINAS vs CLÍNICA)

Tratamiento con estatinas*PET_TC_CAROTÍDEO_POSITIVO tabulación cruzada

Recuento

		PET_TC_CAROTÍDEO_POSITIV		Total
		NO	SI	
Tratamiento con estatinas	NO	7	6	13
	SI	20	22	42
Total		27	28	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,154 ^a	1	,695		
Corrección de continuidad ^b	,006	1	,940		
Razón de verosimilitud	,154	1	,695		
Prueba exacta de Fisher				,758	,470
Asociación lineal por lineal	,151	1	,697		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,38.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

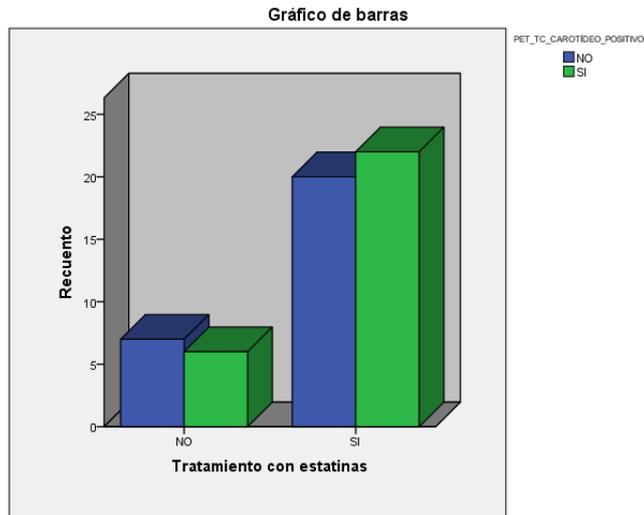


Figura 143 Gráfico de barras (ESTATINAS vs PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO)

Tabla cruzada

Recuento	TIPODEPLACA					Total
	Placa tipo IV	Placa tipo Va	Placa tipo VI	Placa tipo Vb	Placa tipo Vc	
ESTATINAS NO	0	6	4	3	0	13
SI	1	20	9	6	6	42
Total	1	26	13	9	6	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	3,006 ^a	4	,557
Razón de verosimilitud	4,558	4	,336
Asociación lineal por lineal	,159	1	,691
N de casos válidos	55		

a. 6 casillas (60,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,24.

Gráfico de barras

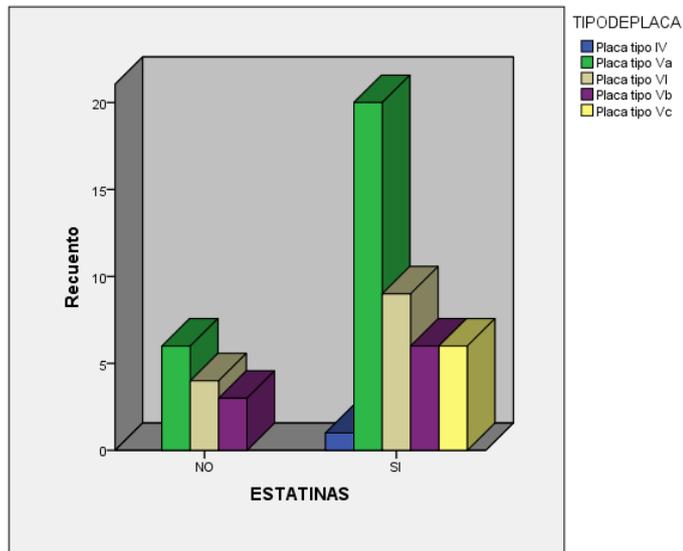


Figura 144 Gráfico de barras (ESTATINAS vs TIPO DE PLACA)

Tabla cruzada

Recuento		MACRÓFAGOS				Total
		no hay	+	++	+++	
ESTATINAS	NO	5	3	4	1	13
	SI	15	12	15	0	42
Total		20	15	19	1	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	3,432 ^a	3	,330
Razón de verosimilitud	3,091	3	,378
Asociación lineal por lineal	,074	1	,786
N de casos válidos	55		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,24.

Gráfico de barras

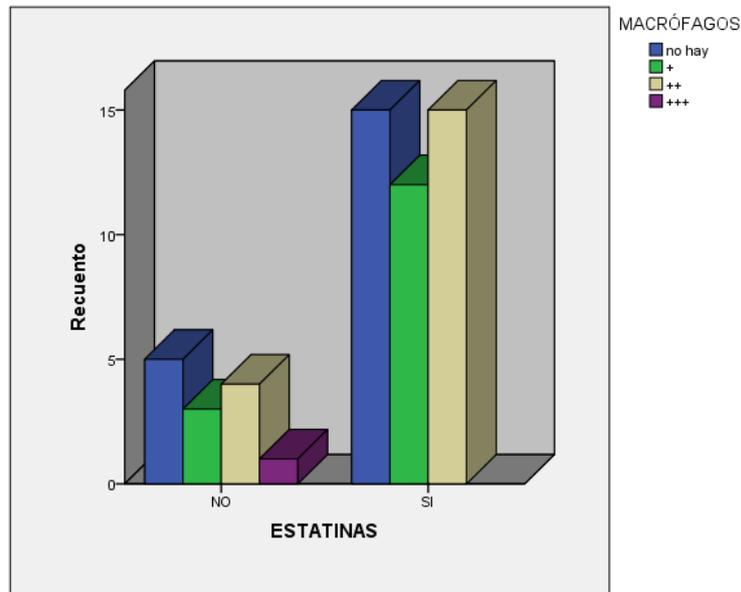


Figura 145 Gráfico de barras (ESTATINAS vs MACRÓFAGOS)

Tabla cruzada

Recuento		CD34		Total
		NO	SI	
ESTATINAS	NO	3	10	13
	SI	11	31	42
Total		14	41	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,051 ^a	1	,822		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,051	1	,821		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,568
Asociación lineal por lineal	,050	1	,823		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,31.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

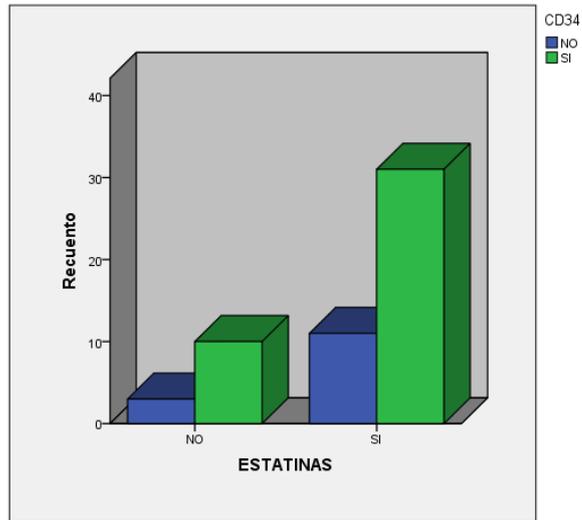


Figura 146 Gráfico de barras (ESTATINAS vs CD34)

Tabla cruzada

Recuento		CD4			Total
		no	+	++	
ESTATINAS	NO	2	9	2	13
	SI	5	27	10	42
Total		7	36	12	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,454 ^a	2	,797
Razón de verosimilitud	,476	2	,788
Asociación lineal por lineal	,410	1	,522
N de casos válidos	55		

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,65.

Gráfico de barras

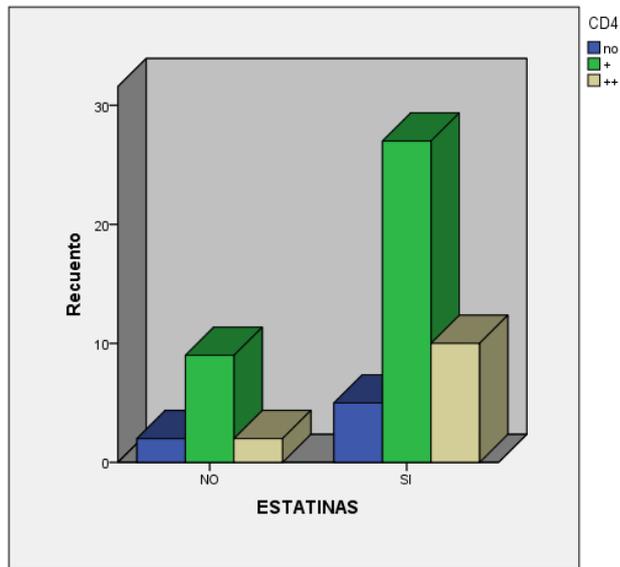


Figura 147 Gráfico de barras (ESTATINAS vs CD4)

Tabla cruzada

Recuento

		PMN		Total
		NO	SI	
ESTATINAS	NO	10	3	13
	SI	38	4	42
Total		48	7	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,642 ^a	1	,200		
Corrección de continuidad ^b	,648	1	,421		
Razón de verosimilitud	1,466	1	,226		
Prueba exacta de Fisher				,337	,204
Asociación lineal por lineal	1,612	1	,204		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,65.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

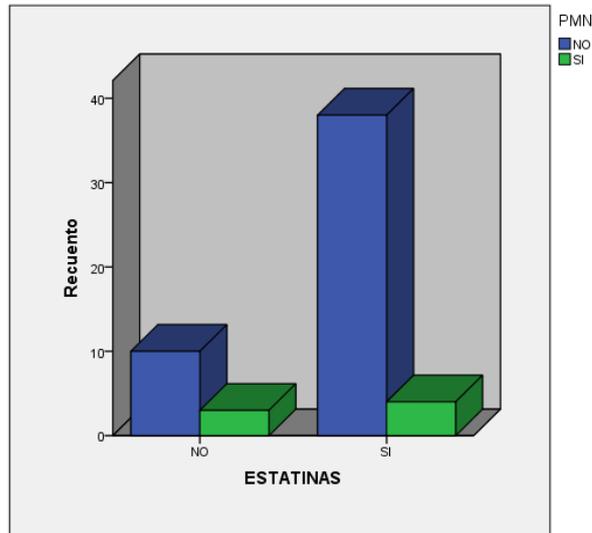


Figura 148 Gráfico de barras (ESTATINAS vs PMN)

Tabla cruzada

		CENTRO NECRÓTICO		Total
		NO	SI	
ESTATINAS	NO	3	10	13
	SI	11	31	42
Total		14	41	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,051 ^a	1	,822		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,051	1	,821		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,568
Asociación lineal por lineal	,050	1	,823		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,31.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

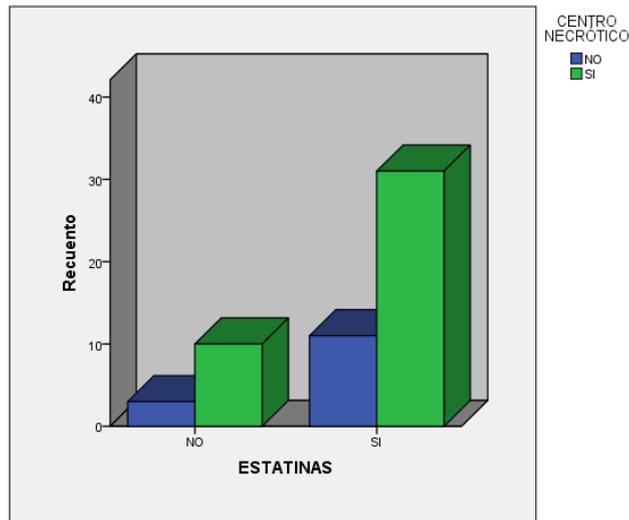


Figura 149 Gráfico de barras (ESTATINAS vs CENTRO NECRÓTICO)

Tabla cruzada

		TROMBO		Total
		NO	SI	
ESTATINAS	NO	11	2	13
	SI	36	6	42
Total		47	8	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,010 ^a	1	,922		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,010	1	,922		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,615
Asociación lineal por lineal	,009	1	,922		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,89.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

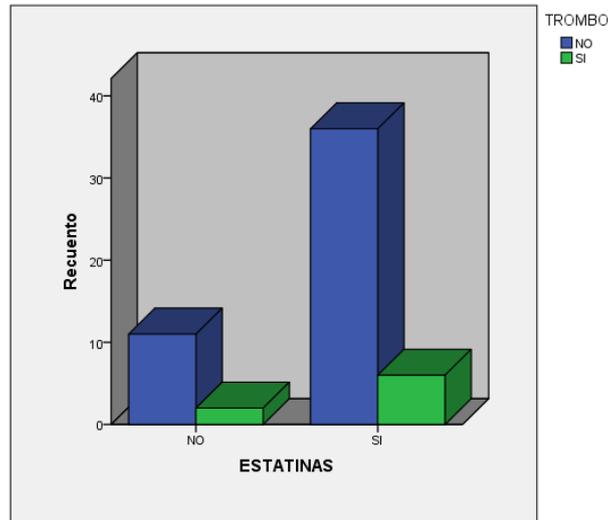


Figura 150 Gráfico de barras (ESTATINAS vs TROMBO)

Tabla cruzada

		PLACA FISURADA		Total
		NO	SI	
ESTATINAS	NO	8	5	13
	SI	34	8	42
Total		42	13	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	2,073 ^a	1	,150		
Corrección de continuidad ^b	1,137	1	,286		
Razón de verosimilitud	1,930	1	,165		
Prueba exacta de Fisher				,260	,144
Asociación lineal por lineal	2,035	1	,154		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,07.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

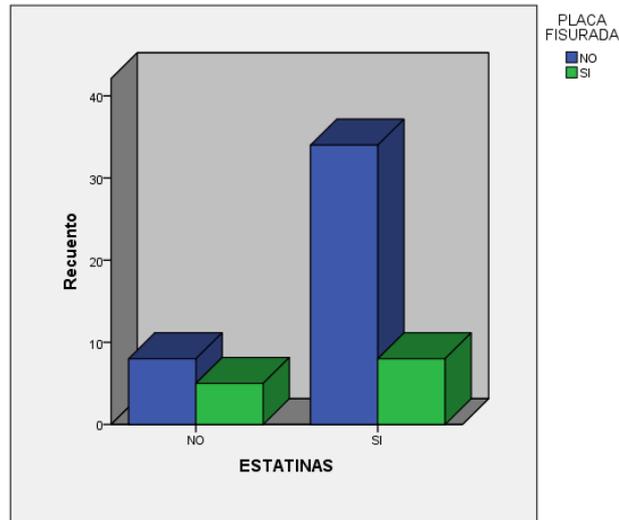


Figura 151 Gráfico de barras (ESTATINAS vs PLACA FISURADA)

Tabla cruzada

Recuento		CUBIERTA FIBROSA FINA		Total
		NO	SI	
ESTATINAS	NO	8	5	13
	SI	24	18	42
Total		32	23	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,079 ^a	1	,779		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,079	1	,778		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,520
Asociación lineal por lineal	,077	1	,781		
N de casos válidos	55				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,44.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

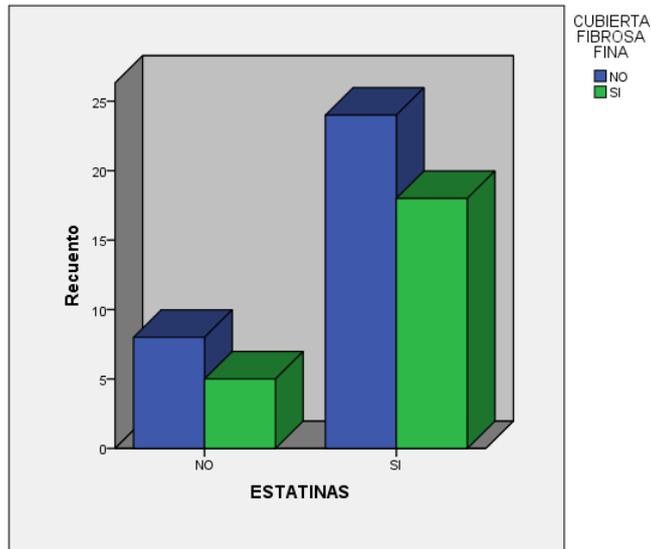


Figura 152 Gráfico de barras (ESTATINAS vs CUBIERTA FIBROSA FINA)

Tabla cruzada

Recuento		PLACA + PARA INFLAMACION		Total
		NO	SI	
ESTATINAS	NO	4	9	13
	SI	17	25	42
Total		21	34	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,396 ^a	1	,529		
Corrección de continuidad ^b	,092	1	,762		
Razón de verosimilitud	,405	1	,525		
Prueba exacta de Fisher				,745	,386
Asociación lineal por lineal	,389	1	,533		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,96.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

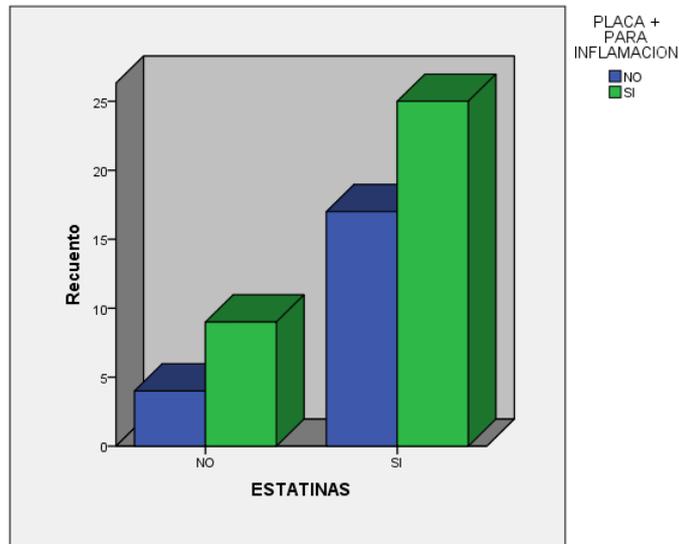


Figura 153 Gráfico de barras (ESTATINAS vs PLACA + PARA INFLAMACIÓN)

Tabla cruzada

Recuento		NEOVASCULARIZACIÓN		Total
		NO	SI	
ESTATINAS	NO	4	9	13
	SI	13	29	42
Total		17	38	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	,990		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,000	1	,990		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,637
Asociación lineal por lineal	,000	1	,990		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,02.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

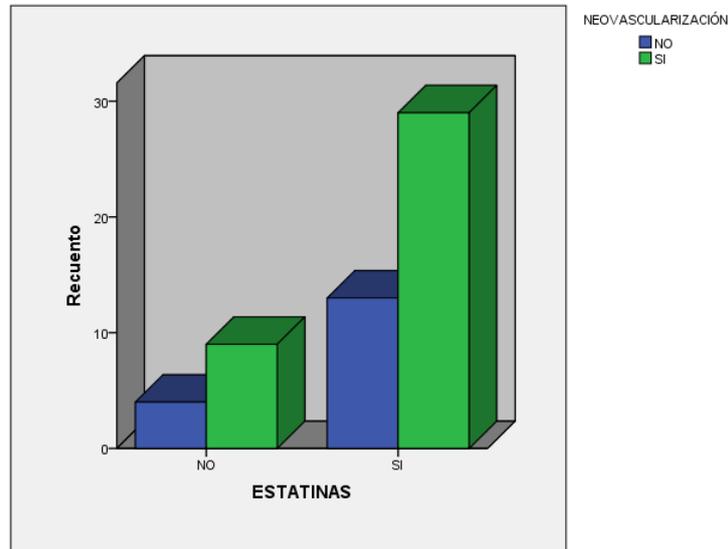


Figura 154 Gráfico de barras (ESTATINAS vs NEOVASCULARIZACIÓN)

Tabla cruzada

		PLACA VULNERABLE		Total
		NO	SI	
ESTATINAS	NO	5	8	13
	SI	14	28	42
Total		19	36	55

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,115 ^a	1	,734		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	,995		
Razón de verosimilitud	,114	1	,735		
Prueba exacta de Fisher				,749	,490
Asociación lineal por lineal	,113	1	,736		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,49.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfico de barras

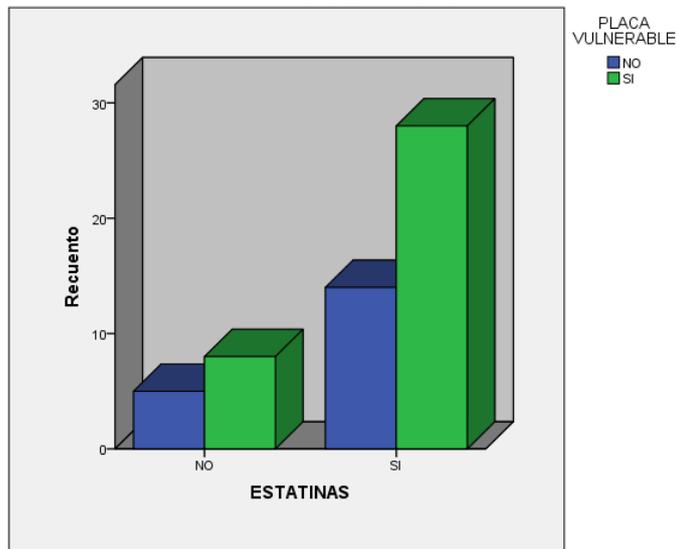


Figura 155 Gráfico de barras (ESTATINAS vs PLACA VULNERABLE)

Una vez comprobado que los subgrupos *tratamiento con estatinas SÍ vs NO* son comparables, se practicó un *test de chi cuadrado* para cada uno de los subgrupos enfrentando la variable *Prueba PET-TC carotídeo positivo* con el resto de variables a estudio, obteniendo diferencias estadísticamente significativas para las variables *placa positiva para inflamación* ($p=0,016$) y *placa vulnerable* ($p=0,005$) en el subgrupo de tratamiento con estatinas SÍ (tabla 24).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas en el subgrupo de tratamiento con estatinas NO (tabla 25).

Tabla 24 Análisis comparativo entre la variable PET-TC carotídeo positivo y las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea en el subgrupo de carótidas cuyos pacientes habían recibido tratamiento previo con estatinas (n=42)

Prueba PET-TC carotídeo positivo (subgrupo de pacientes con tratamiento con estatinas)	p
-Tipo de placa carotídea (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI)	0,631
-Presencia de macrófagos (no,+,++,+++)	0,635
-Presencia de CD34+ (SI / NO)	0,188
-Presencia de CD4+ (no,+,++)	0,171
-Presencia de PMN (SI / NO)	0,659
-Presencia de centro necrótico (SI / NO)	0,426
-Presencia de trombo (SI / NO)	0,380
-Presencia de placa fisurada (SI / NO)	0,406
-Presencia de cubierta fibrosa fina (SI / NO)	0,252
-Placa positiva para inflamación (SI / NO)	0,016
-Placa con neovascularización (SI / NO)	0,061
-Placa vulnerable (SI / NO)	0,005

Tabla 25 Análisis comparativo entre la variable PET-TC carotídeo positivo y las variables resultantes del análisis anatomopatológico de la placa carotídea en el subgrupo de carótidas cuyos pacientes NO habían recibido tratamiento previo con estatinas (n=13)

Prueba PET-TC carotídeo positivo (subgrupo de pacientes sin tratamiento con estatinas)	p
-Tipo de placa carotídea (I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI)	0,380
-Presencia de macrófagos (no,+,,+,+++)	0,690
-Presencia de CD34+ (SI / NO)	0,563
-Presencia de CD4+ (no,+,,+)	0,131
-Presencia de PMN (SI / NO)	0,437
-Presencia de centro necrótico (SI / NO)	0,563
-Presencia de trombo (SI / NO)	0,192
-Presencia de placa fisurada (SI / NO)	0,086
-Presencia de cubierta fibrosa fina (SI / NO)	0,086
-Placa positiva para inflamación (SI / NO)	0,343
-Placa con neovascularización (SI / NO)	0,343
-Placa vulnerable (SI / NO)	0,179

8.- ESTUDIO DE CORRELACIÓN CON LA VARIABLE TBR

En este apartado se analiza la correlación existente entre la variable TBR de las carótidas intervenidas y dos variables cuantitativas:

- *Proteína C Reactiva* → variable cuantitativa continua obtenida a partir del análisis de sangre practicado a los pacientes incluidos en el estudio previamente a la realización del PET-TC.

- *Número de linfocitos por mm²* → variable cuantitativa discreta obtenida a partir de un programa de contaje manual (ImageJ) para medir la densidad linfocitaria por milímetro cuadrado partiendo de imágenes seleccionadas y obtenidas con un microscopio de imagen Leica DMD 108.

8.1- Análisis de correlación entre la variable TBR y la variable PCR

Al tratarse de una variable cuantitativa continua, se ha utilizado el test de Pearson para valorar la correlación existente.

El coeficiente de correlación resultante ha sido de 0,008, y por tanto podemos afirmar con este resultado que no ha existido correlación entre ambas variables analizadas. El resultado se muestra a continuación con el correspondiente diagrama de dispersión.

		TBR_IQ	PCR
TBR_IQ	Correlación de Pearson	1	,008
	Sig. (bilateral)		,956
	N	55	55
PCR	Correlación de Pearson	,008	1
	Sig. (bilateral)	,956	
	N	55	59

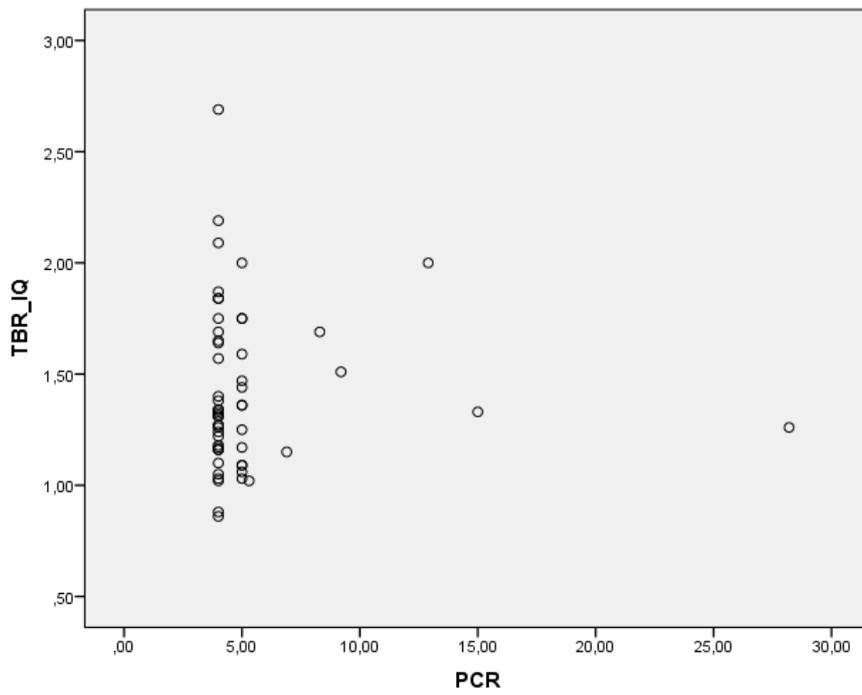


Figura 156 Diagrama de dispersión de datos al comparar la variable TBR con la variable PCR.

8.2- Análisis de correlación entre la variable TBR y la variable número de linfocitos por mm²

Al tratarse de una variable cuantitativa discreta, se ha utilizado el método de Spearman para valorar la correlación existente.

El coeficiente de correlación resultante es de 0,453, siendo esta correlación significativa en el nivel p 0,01. Es decir, que en nuestra muestra la variable TBR de las carótidas intervenidas se correlaciona positivamente con el número de linfocitos por mm² presentes en la placa carotídea analizada.

A continuación se muestra el diagrama de dispersión resultante.

Correlaciones			TBR_IQ	Número de linfocitos por mm2
Rho de Spearman	TBR_IQ	Coefficiente de correlación	1,000	,453**
		Sig. (bilateral)	.	,001
		N	55	55
Número de linfocitos por mm2		Coefficiente de correlación	,453**	1,000
		Sig. (bilateral)	,001	.
		N	55	55

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

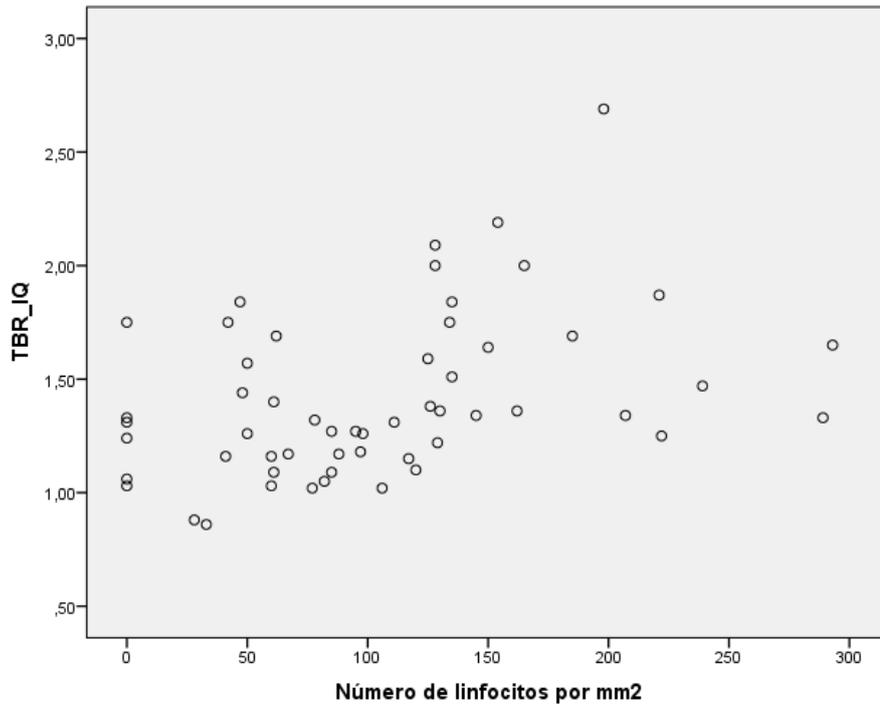


Figura 157 Diagrama de dispersión de datos al comparar la variable TBR con la variable número de linfocitos por mm².

9.- ANÁLISIS DEL GRUPO CONTROL

Las carótidas contralaterales no intervenidas de los pacientes incluidos en el estudio, se englobaron dentro del llamado Grupo Control.

9.1 Análisis descriptivo del grupo control

Un total de 55 carótidas fueron analizadas en este grupo. De ellas, el 21,8% no presentaba estenosis en el momento del diagnóstico (n=12), un 27,3% de los casos presentaban estenosis menor del 50% (n=15), el 40% tenían una estenosis entre el 50 y el 70% (n=22) y el 10,9% (4 casos) presentaban una oclusión carotídea.

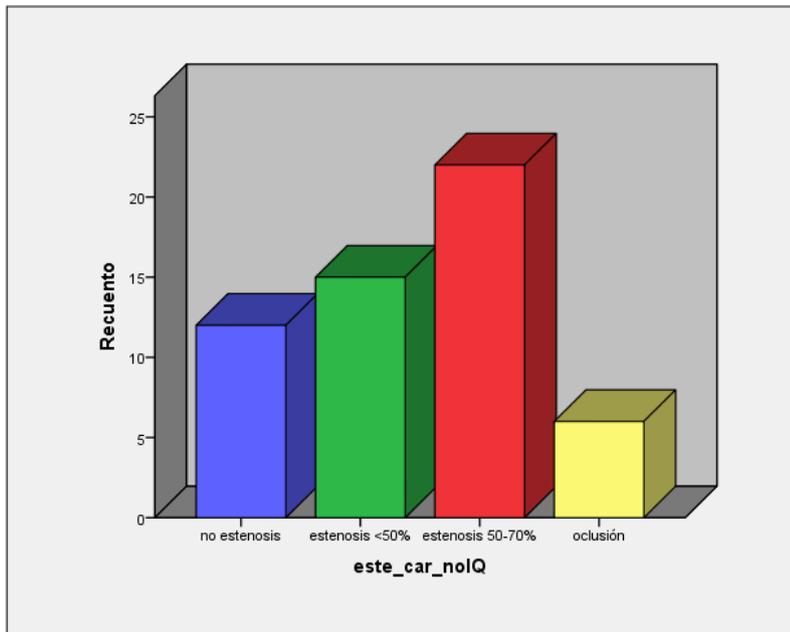


Figura 158 Gráfico de barras de las carótidas incluidas en el grupo control.

A continuación, en la tabla 26, se muestran los valores de TBR analizados en las carótidas del Grupo Control, con su resultado del PET-TC carotídeo en función del valor de corte estimado de TBR de 1,35.

Tabla 26 Valores de TBR y de la variable “PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO” en las carótidas incluidas en el Grupo Control (n=55)

Identificación numérica de carótida	TBR	PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO
60	1,31	no
61	1,11	no
62	1,20	no
63	1,34	no
64	1,05	no
65	1,88	sí
66	1,02	no
67	1,14	no
68	1,38	sí
69	1,63	sí
70	1,24	no

RESULTADOS

Identificación numérica de carótida	TBR	PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO
71	1,51	sí
72	,93	no
73	1,51	sí
74	1,13	no
75	1,27	no
76	1,13	no
77	1,10	no
78	1,12	no
79	1,33	no
80	1,08	no
81	1,65	sí
82	,93	no
83	1,34	no
84	1,89	sí
85	1,13	no
86	1,13	no
87	1,73	sí
88	1,04	no
89	1,17	no
90	1,33	no

Identificación numérica de carótida	TBR	PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO
91	1,34	no
92	1,27	no
93	1,71	sí
94	1,23	no
95	1,23	no
96	1,46	sí
97	,88	no
98	1,05	no
99	1,10	no
100	1,18	no
101	1,13	no
102	1,05	no
103	1,19	no
104	1,07	no
105	1,25	no
106	1,33	no
107	,90	no
108	1,05	no
109	,97	no
110	,96	no

Identificación numérica de carótida	TBR	PET-TC CAROTÍDEO POSITIVO
111	1,36	sí
112	1,19	no
113	1,48	sí
114	1,23	no

9.2 Seguimiento clínico del Grupo Control

Se ha realizado un seguimiento clínico de los pacientes con el fin de analizar la evolución de las carótidas contralaterales incluidas en el Grupo Control, en cuanto a progresión de la estenosis y aparición de eventos neurológicos, y valorar si los resultados del PET-TC carotídeo se correlaciona con ello.

El seguimiento medio de los pacientes ha sido de 19 meses (rango de 8 a 37 meses).

9.2.1 Análisis de las carótidas del grupo control con estenosis 50-70%

De las 55 carótidas incluidas en el Grupo Control, 22 de ellas (40%) presentaban en el momento del diagnóstico una estenosis entre el 50 y el 70%.

De estas 22 carótidas, 9 de ellas (40,9%) presentaban un PET-TC carotídeo positivo. De estos 9 casos con PET-TC carotídeo positivo, se observó en el seguimiento una progresión de la estenosis carotídea a >70% en 2 de ellos. De los 13 casos restantes con estenosis 50-70% y PET-TC carotídeo negativo, hubo progresión de la estenosis a >70% en el seguimiento en 3 casos.

En cuanto a los eventos neurológicos en seguimiento, de estas 22 carótidas con estenosis 50-70%, 2 de ellas han presentado clínica (un caso de AIT que coincidía con progresión de la estenosis a >70% ; y otro caso de amaurosis donde no se ha objetivado progresión de la estenosis). Lo más llamativo es que en estas dos carótidas con estenosis 50-70% en el momento del diagnóstico, que han presentado eventos neurológicos en seguimiento, el resultado del PET-TC carotídeo fue POSITIVO.

En la tabla 27 se muestran los resultados comentados.

RESULTADOS

Tabla 27 Seguimiento clínico de las carótidas del GRUPO CONTROL con estenosis del 50-70% (n=22)

Identificación numérica de la carótida	PET/TC (+/-)	Seguimiento (en meses)	Progresión de la estenosis a >70%	Eventos neurológicos en seguimiento
64	-	31	sí	no
66	-	29	no	no
67	-	27	sí	no
68	+	26	no	no
71	+	26	sí	Sí (AIT)
73	+	23	no	no
76	-	21	no	no
77	-	21	no	no
80	-	21	no	no
81	+	21	sí	no
82	-	19	no	No
84	+	19	no	Sí (amaurosis)
85	-	19	no	no
86	-	17	no	no
87	+	17	no	no
88	-	17	sí	no
90	-	17	no	no
94	-	16	no	no
96	+	14	no	no
102	-	13	no	no
111	+	9	no	no
113	+	9	no	no

9.2.1 Análisis de las carótidas del grupo control con resultado del PET-TC carotídeo positivo

De las 55 carótidas pertenecientes al Grupo Control, 12 presentaron un resultado de PET-TC positivo atendiendo al TBR con valor de corte 1,35, lo que representa un 21,8% de los casos.

De estos 12 casos, 9 de ellos presentaban una estenosis del 50-70% y 3 de ellos una estenosis menor al 50%.

Se ha analizado la progresión de la estenosis y la aparición de eventos neurológicos en estos casos. Se ha observado progresión de la estenosis a >70% en 2 casos (ambos presentaban una estenosis 50-70% en el momento del diagnóstico). Dos pacientes presentaron clínica en el seguimiento, que son los dos pacientes descritos en el apartado anterior, y que presentaban ambos una estenosis del 50-70% en el momento del diagnóstico. Ninguno de los casos de PET-TC carotídeo positivo con estenosis < 50% ha presentado ni progresión de la estenosis ni aparición de clínica en el seguimiento.

En la tabla 28 se muestran los resultados comentados.

Tabla 28 Seguimiento clínico de las carótidas del GRUPO CONTROL con PET-TC carotídeo POSITIVO (n=12)

Identificación numérica de la carótida	Grado de estenosis en eco-döppler	Seguimiento (en meses)	Progresión de la estenosis a >70%	Eventos neurológicos en seguimiento
65	< 50%	29	no	no
68	50-70%	26	no	no
69	< 50%	26	no	no
71	50-70%	26	sí	Sí (AIT)
73	50-70%	23	no	no
81	50-70%	21	sí	no
84	50-70%	19	no	Sí (amaurosis)
87	50-70%	17	no	no
93	< 50%	16	no	no
96	50-70%	14	no	no
111	50-70%	9	no	no
113	50-70%	9	no	no

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El ICTUS es la tercera causa de mortalidad en el mundo occidental. Tras un primer episodio, un tercio de los pacientes se recuperarán, un tercio morirán y un tercio sufrirán secuelas, siendo la principal causa de discapacidad en los adultos¹⁷⁴. El 80% son de origen isquémico, existiendo ateromatosis carotídea en el 20-30% de los casos¹⁷⁵. Se estima que al menos un millón de europeos tienen una estenosis carotídea severa¹⁷⁶.

La primera endarterectomía carotídea (EAC) se realizó en 1954 para tratar a una mujer de 66 años con 33 episodios previos de AIT; tras la cirugía los síntomas desaparecieron por completo¹⁷⁷. Desde entonces, esta técnica se ha convertido en una de las intervenciones más frecuentes en los servicios de Cirugía Vascul ar, y sin duda, la técnica quirúrgica sometida a más auditorías y revisiones que ninguna otra en la historia de la Medicina. Su objetivo fundamental es la prevención, tanto primaria como secundaria, del ICTUS. Como se ha descrito en el Capítulo de la Introducción de este trabajo de investigación, la EAC ha demostrado su utilidad comparada con el tratamiento farmacológico tanto en pacientes con síntomas neurológicos previos como en pacientes asintomáticos. Por ello las guías actuales, basándose en estudios multicéntricos, prospectivos y aleatorizados, continúan considerando la EAC como la primera opción en el tratamiento de la estenosis carotídea^{58,178,179}.

El primer paso en la prevención es identificar aquellos pacientes con una estenosis carotídea significativa que se encuentren en mayor riesgo de ICTUS y que por tanto podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico. En el Capítulo de Introducción hemos expuesto ampliamente las indicaciones actuales más aceptadas⁵⁸, aportadas por los estudios NASCET⁷, ECST⁶, ACAS⁵⁰ y ACST^{54,55}.

Visto lo expuesto, podemos decir que la EAC continúa siendo el "gold standard" en el tratamiento de la estenosis carotídea y por ello sigue recomendándose con el máximo nivel de evidencia científica en las guías actuales. La EAC es superior al tratamiento médico en pacientes sintomáticos con estenosis carotídea mayor del 50% si podemos realizarla con una morbimortalidad a 30 días menor del 6%, con una reducción del riesgo absoluto de ICTUS del 16% a 5 años. Los pacientes sintomáticos con estenosis menor del 50% y aquellos con estenosis preoclusivas (>99%) no se benefician de la cirugía. La EAC reduce el riesgo relativo de ICTUS un 30% a 5 años con respecto al tratamiento médico en pacientes asintomáticos con estenosis mayor del 60% si el riesgo quirúrgico es menor del 3% y la esperanza de vida mayor de 5 años. Siempre debe asociarse al tratamiento médico, que en la actualidad debe incluir fármacos antiagregantes plaquetarios, estatinas, y un control estricto de las cifras tensionales. Debemos tener en cuenta que el retraso en la intervención más allá de dos semanas en los pacientes sintomáticos reduce los beneficios a largo plazo del tratamiento quirúrgico.

En cuanto a la fisiopatología de la estenosis carotídea, hoy en día es indiscutible el papel que desempeña la arteriosclerosis en el desarrollo de la misma. Hasta hace no mucho tiempo se consideraba dicha enfermedad como un proceso degenerativo de la pared arterial, fundamentalmente ligado al envejecimiento, y por tanto, irreversible. Posteriormente se estableció la hipótesis lipídica, que asignaba un papel central a la hiperlipidemia, al identificar el depósito de grasa en la placa de ateroma. Hoy en día, se considera a la arteriosclerosis como un proceso inmunoinflamatorio en el que intervienen diversos tipos celulares de forma activa.

Las investigaciones llevadas a cabo en el campo de la biología celular y molecular permiten profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de los eventos vasculares y abren nuevas perspectivas en cuanto a su tratamiento. Dichos estudios han asignado un papel fundamental a la disfunción endotelial y a la inflamación como procesos responsables del inicio y progresión de la enfermedad aterosclerótica¹⁸⁰. En la última década se ha demostrado que la composición estructural de la placa de ateroma es incluso más importante que el grado de estenosis que provoca dicha placa, en la aparición de eventos tromboembólicos¹⁸¹⁻⁸³. Asimismo, los procesos aterosclerótico y trombótico parecen estar íntimamente relacionados, lo que nos permite establecer el término de *aterotrombosis*. La detección de las llamadas placas vulnerables podría prevenir en este sentido las manifestaciones clínicas de la aterotrombosis y reducir por tanto la tasa de infartos de miocardio e ictus¹⁸⁴.

La placa vulnerable se definió en un primer momento como una lesión coronaria silente no obstructiva que de repente progresaba a una lesión obstructiva y sintomática. La evidencia clínica de esta placa vulnerable fue descrita por Ambrose y Fuster en 1988, cuando identificaron que muchas lesiones involucradas en el desarrollo de infartos agudos de miocardio eran lesiones no obstructivas, con una media de estenosis del 48%⁸³. Con el tiempo se establecieron los criterios mayores y menores para definir estas placas vulnerables⁸⁵.

La evidencia de que los procesos inflamatorios juegan un papel importante en la vulnerabilidad de las placas ateroscleróticas es cada vez mayor¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Por este motivo, la investigación actual va encaminada a la detección de los procesos fisiopatológicos relacionados con las placas vulnerables, especialmente aquellos relacionados con la actividad inflamatoria.

Sin embargo, la identificación no invasiva de estas placas vulnerables, tal y como hemos visto en la Introducción del trabajo, es un desafío actual de la medicina. La detección de marcadores inflamatorios en sangre son de utilidad para la evaluación de la inflamación sistémica y para la estratificación del riesgo cardiovascular¹⁸⁸, pero no para la identificación de la inflamación e inestabilidad de una lesión en concreto. Por otro lado, el Eco-Döppler carotídeo, nos aporta una información crucial para la detección de estenosis hemodinámicamente significativas así como de las características morfológicas de la placa carotídea, pero no evalúa la inflamación ni la situación metabólica de la placa¹⁸⁹.

Existen actualmente disponibles una serie de pruebas de imagen invasivas y no invasivas, con respecto a su capacidad y potencial para obtener imágenes de tantos criterios de placas vulnerables como sea posible, entre las cuales el PET-TC ocupa un papel muy importante.

Blockmans y colaboradores fueron los primeros autores que publicaron que la tomografía de emisión de positrones (PET) con la ¹⁸Fdesoxiglucosa (FDG) era útil para la detección de inflamación en grandes vasos¹⁹⁰. Más tarde, diferentes investigadores demostraron que el PET-FDG permite visualizar captación de la FDG en la aorta y arterias iliofemorales, incluso en ausencia de signos y síntomas de vasculitis. Estudios más recientes han demostrado que las imágenes del PET combinadas con el AngioTC ó la RM permiten detectar captación de la FDG en las placas carotídeas, y que esa acumulación de FDG a este nivel se asocia con placas ateroscleróticas inflamadas relacionadas con la infiltración por macrófagos¹⁹¹⁻²⁰⁰.

1. Características propias de la muestra

Como se ha detallado en el Capítulo de Metodología, los pacientes incluidos en el estudio pertenecían al Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, y procedían o bien de estudios de despistaje de patología carotídea (pacientes claudicantes diagnosticados en las consultas externas ó cardiópatas derivados desde el Servicio de Cardiología del Hospital) mediante Eco-Döppler de troncos supraaórticos realizado en el Laboratorio Vascular de dicho Servicio, o bien

remitidos desde otros Centros con el diagnóstico de estenosis carotídea sintomática >70%. Esto explica que el 73% de las carótidas intervenidas (n=40) fueran estenosis asintomáticas, y que sólo un 27% (n=15) cumplieran criterios de estenosis sintomáticas.

A la hora de analizar los resultados, se podría pensar que éstos pudieran estar sesgados por la diferencia muestral entre pacientes sintomáticos y asintomáticos. Es por ello que se realizó un análisis de subgrupos para evaluar si la variable clínica era influyente a la hora de analizar los resultados. Para ello primero se practicó un test de chi-cuadrado para ver si ambos subgrupos (carótidas sintomáticas vs asintomáticas) eran comparables entre sí, comparando tanto las variables demográficas de los pacientes como las variables resultantes del estudio anatomopatológico de la placa carotídea. Se observó que no había diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos subgrupos. Una vez comprobado esto, se practicó un *test de chi cuadrado* para cada uno de los subgrupos enfrentando la variable *Prueba PET-TC carotídeo positivo* con el resto de variables a estudio, obteniendo diferencias estadísticamente significativas para las variables *placa positiva para inflamación* ($p=0,048$) y *placa vulnerable* ($p=0,003$) en el subgrupo de estenosis asintomáticas (tabla 20). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas en el subgrupo de estenosis sintomáticas (tabla 21).

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo en relación a si la captación de ^{18}F FDG se correlaciona con los síntomas clínicos, no van en consonancia con recientes trabajos publicados, como el del grupo de Müller et al²⁰¹ publicado en

la revista Stroke en 2014, donde analizan este aspecto. En concreto comparan los resultados del PET-TC (mediante el TBR) con la presencia de sintomatología y de señales de microembolias detectadas por Döppler transcranial en pacientes con estenosis carotídea entre 50 y 99%. Incluyeron 123 estenosis derivadas de 110 pacientes (60 sintomáticas y 63 asintomáticas). En sus resultados observan que los valores de TBR son mayores en pacientes sintomáticos comparados con los asintomáticos, así como en pacientes asintomáticos con microembolias en el Döppler transcranial comparados con los asintomáticos sin microembolias. Aunque el tamaño de la muestra es considerable, sin embargo no especifica el grado de estenosis carotídea presente en cada uno de los subgrupos (ya que incluye pacientes con estenosis <70%) lo cual podría estar condicionando los resultados. El grupo de Quirce²⁰² también publica su trabajo en 2013 en la misma dirección , incluyendo 15 pacientes en los cuales se estudiaron las placas de ateroma carotídeas, con un total de 29 placas, siendo 19 asintomáticas y 10 sintomáticas. Se observó captación de ¹⁸FDG en todas ellas, siendo de mayor intensidad en el grupo de las sintomáticas, si bien estos resultados están limitados por el pequeño número de casos analizados. Recientemente se ha publicado el trabajo del grupo de Skagen²⁰³ , incluyendo 36 pacientes con estenosis carotídea >70% programados para EAC, y a los cuales se les practicó un PET-TC en las 24 horas previas a la cirugía. Se analizó la correlación entre la captación de ¹⁸ FDG, los síntomas y la histología de la placa. Se observó una mayor correlación entre la captación de ¹⁸ FDG y las placas sintomáticas. La diferencia con nuestro trabajo en este artículo es que los pacientes

considerados "sintomáticos" fueron definidos como aquellos que habían tenido síntomas los 30 días previos a la inclusión, mientras que en nuestro caso incluimos como pacientes sintomáticos aquellos que habían presentado clínica los 6 meses previos, siguiendo la definición publicada en las Guías de manejo de la enfermedad arterial carotídea y vertebral publicadas por la AHA en 2011⁵⁸, y esto podría haber condicionado los resultados. Además, por las características de nuestra muestra, el pequeño tamaño muestral en el grupo de las estenosis sintomáticas podría también estar influyendo en el resultado, si bien consideramos que la variable clínica no ha supuesto una variable de confusión en el análisis global, ya que en el subgrupo de asintomáticas (n=40) sí hemos encontrado diferencias a favor de una correlación existente entre el resultado del PET-TC y el análisis histológico de la placa en cuanto a inflamación de la misma.

Otro aspecto a tener en cuenta es el tiempo de demora entre la aparición de la sintomatología y la realización del PET-TC. Es evidente que cuanto menos tiempo transcurra entre la aparición de la clínica y la realización de esta prueba, más consistencia tendrán los resultados obtenidos. En la descripción del diseño de nuestro estudio especificamos como tiempo de demora máximo entre la realización del PET-TC y la EAC un mes. No es un criterio arbitrario sino que es lo que se recomienda en los estudios publicados sobre este tema en la literatura. En el trabajo de Skagen²⁰³, el tiempo de demora fue de menos de 24 horas. Teniendo en cuenta que la prueba PET-TC era realizada en otro Hospital ya que el Hospital Dr. Peset carece de este aparataje, y por la idiosincrasia de funcionamiento asistencial, haber podido realizar ambos

procedimientos con un tiempo de demora menor a 24 horas aunque ideal, se antojaba imposible desde el punto de vista práctico.

El otro análisis de subgrupos realizado ha sido el de la variable "tratamiento con estatinas". Existen diferentes fármacos que podrían influir en la captación de FDG, especialmente los fármacos antiinflamatorios y las estatinas. A parte de reducir los niveles de colesterol en sangre, se ha demostrado que las estatinas tienen un efecto estabilizador en las placas de ateroma, reduciendo la inflamación así como los marcadores de inflamación sistémica como la PCR²⁰⁴⁻²⁰⁶. En pacientes tratados con atorvastatina hubo una reducción dosis dependiente de la captación de FDG²⁰⁴. Esto también se ha visto luego con otras estatinas como la pitavastatina²⁰⁵.

En nuestra muestra, 41 pacientes de los 57 incluidos en el estudio (71,9%) estaban en tratamiento con estatinas de diferentes tipos en el momento de su inclusión en el estudio. Esto podría inducir a pensar que los resultados podrían estar sesgados por el efecto de las estatinas provocado a nivel de las placas de ateroma carotídeo. Para analizar este aspecto, primero se ha practicó un test de chi-cuadrado para ver si ambos subgrupos (pacientes en tratamiento con estatinas vs pacientes sin tratamiento con estatinas) eran comparables entre sí, comparando tanto variables demográficas de los pacientes como las variables resultantes del estudio anatomopatológico de la placa carotídea. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos, excepto lógicamente para la variable *dislipemia*. Una vez comprobado que los subgrupos eran comparables, se practicó un *test de chi cuadrado* para cada uno de los subgrupos enfrentando la variable *Prueba PET-TC carotídeo*

positivo con el resto de variables a estudio, obteniendo diferencias estadísticamente significativas para las variables *placa positiva para inflamación* ($p=0,016$) y *placa vulnerable* ($p=0,005$) en el subgrupo de tratamiento con estatinas SÍ (tabla 24). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas en el subgrupo de tratamiento con estatinas NO (tabla 25). Este resultado nos permite concluir que en nuestra muestra, el tratamiento con estatinas no supuso un factor influyente en los resultados por cuanto en el grupo de carótidas tratadas con estatinas ($n=42$) se observó correlación entre el PET-TC y la placa inflamada. En el subgrupo de carótidas no tratadas con estatinas no se apreció dicha correlación, probablemente por el escaso tamaño muestral ($n=13$).

2. Análisis de la variabilidad intra e interobservador en las mediciones obtenidas en el PET-TC carotídeo

Como se ha detallado en el Capítulo de Metodología, las mediciones obtenidas para analizar los resultados del PET-TC carotídeo se han efectuado mediante un software de medición que incorpora la estación de trabajo. Este protocolo está actualmente estandarizado y se realiza por todos los estudios publicados de forma similar, reduciendo de esta manera la subjetividad del análisis en función del investigador que evalúa la prueba.

No obstante, con el fin de dar consistencia a los resultados obtenidos, consideramos oportuno en este trabajo de investigación analizar la variabilidad

inter e intraobservador. Para ello, las imágenes del PET-TC fueron evaluadas por dos especialistas de Medicina Nuclear de manera independiente, y ambos realizaron sendas mediciones con un intervalo de una semana, registrando la media de cada uno de los parámetros evaluados. Ninguno de los dos investigadores que analizaron las imágenes conocían datos del paciente a estudio, ni las mediciones obtenidas por el otro investigador.

El coeficiente de correlación intraclase para el investigador 1 fue de 0,998 (IC 95% : 0,996 – 0,999), y para el investigador 2 de 0,993 (IC 95% : 0,984 – 0,996). Entre los dos investigadores, la correlación correspondiente fue de 0,982 (IC 95% : 0,969 – 0,989).

Por tanto, se obtuvo una fuerte correlación intra e interobservador, lo que permite dar solidez al análisis de los parámetros del PET-TC, y que va en concordancia con otros estudios publicados como el del grupo de Rudd y colaboradores²⁰⁷. En este trabajo se analiza la reproducibilidad de la prueba FDG-PET en la evaluación de la arteriosclerosis. Para ello se analizaron las imágenes FDG-PET-TC de las carótidas y aorta de 11 pacientes por duplicado con un intervalo de 14 días obteniendo unos coeficientes correlación intraclase entre 0.79 y 0.92. La concordancia interobservador fue alta (0.9-0.97) excepto a nivel del arco aórtico (0.71). La concordancia intraobservador fue muy alta con valores de 0.93 a 0.98. Los autores concluyen que los cambios espontáneos en la captación de FDG es baja en 2 semanas, con un grado de concordancia favorable inter e intraobservador.

3. Análisis del TBR

El parámetro TBR (*target background ratio*) obtenido al relativizar el valor de la captación metabólica de la carótida (SUV carotídeo) con el valor de captación metabólica en la yugular (SUV yugular), es el parámetro hoy en día más utilizado por prácticamente la totalidad de los estudios publicados para la interpretación de los resultados del PET-TC.

Al analizar la correlación existente entre el valor TBR de las carótidas intervenidas y las variables demográficas de los pacientes, obtuvimos que no había diferencias estadísticamente significativas. Cuando comparamos este valor del TBR con las variables resultantes del estudio anatomopatológico de las placas carotídeas, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas con las variables:

- Presencia de macrófagos en la placa
- Presencia de leucocitos polimorfonucleares en la placa
- Presencia de cubierta fibrosa fina
- Placa positiva para inflamación
- Placa vulnerable

Es decir, que los valores de TBR de las carótidas analizadas son mayores en aquellas placas con presencia de elementos celulares que marcan inflamación en la misma, especialmente macrófagos. La presencia de células

inflamatorias en las placas ateroscleróticas muestran su vulnerabilidad, y los marcadores de estas células inflamatorias como el CD68 se han visto elevados en las placas carotídeas con valores de TBR elevados, comparadas con aquellas que no presentaban estas células inflamatorias. Estos resultados concuerdan con el objetivo marcado en este trabajo, y con los estudios más recientemente publicados, como el del grupo de Niccoli Asabella²⁰⁸ publicado en 2014 en la revista *Annals of Nuclear Medicine*, y donde comparan el TBR con los hallazgos histológicos de la placa carotídea en 32 pacientes consecutivos. Para ello dividen las placas carotídeas histológicamente en dos grupos: grupo A (inflamadas) y grupo B (no inflamadas). La media de SUV y TBR, así como los valores máximos, fueron mayores en el grupo A que en el grupo B, pero sólo obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con el parámetro TBR. Concluyen que el TBR es un parámetro más fiable que el SUV en la identificación de las placas carotídeas inflamadas, y aunque limitado por el pequeño tamaño muestral analizado, sus resultados sugieren el papel importante que el ¹⁸FDG-PET-TC, utilizando el parámetro TBR, puede desempeñar en la identificación de las placas ateroscleróticas carotídeas de alto riesgo.

4. Análisis de la variable “PET-TC carotídeo” positivo

Si pretendemos evaluar una prueba diagnóstica con el fin de conocer si dicha prueba es útil y fiable para establecer un resultado positivo o negativo de

la misma, y comparar estos resultados con *el gold Standard* , lo primero que deberíamos hacer es establecer cuándo decir que esa prueba diagnóstica es positiva y cuándo es negativa, a partir de los parámetros cuantitativos obtenidos en la misma, con el fin de homogeneizar los resultados y poder comparar distintos estudios publicados al respecto.

En este sentido, en toda la literatura publicada hasta la fecha sobre el ¹⁸FDG-PET-TC carotídeo y su comparación con la histología de la placa (*gold Standard*) no existe ningún estudio publicado que establezca cuándo el PET-TC debe ser considerado positivo (es decir, hay captación metabólica) o negativo (no hay captación metabólica). Todos ellos utilizan los valores SUV o TBR para establecer el análisis, pero tampoco existe un valor numérico de TBR establecido a partir del cual podemos considerar la prueba positiva. Además, los valores de TBR obtenidos en placas metabólicamente activas varían entre los estudios publicados en el rango del 1.25 al 2.07.

El objetivo en este apartado del trabajo fue establecer un valor de corte del TBR a partir del cual poder considerar la prueba PET-TC como positiva. Para ello en primer lugar se generó una curva ROC entre los valores de TBR de las carótidas intervenidas y la variable " placa positiva para inflamación" (teniendo en cuenta que esta variable se ha considerado POSITIVA cuando la placa carotídea presentaba en el estudio anatomopatológico macrófagos, PMN y/o linfocitos CD4). Como hemos detallado en el Capítulo de Resultados, la curva obtenida siempre está por encima de la diagonal (recta $y=x$), indicando que la variable TBR diferencia mejor que el simple azar.

Una vez realizado esto, se obtuvo un valor de corte de TBR, mediante el cálculo del intervalo de confianza al 95% de la variable TBR para aquellos pacientes con PLACA POSITIVA POR INFLAMACIÓN, obteniendo: **[1.35, 1.63]**. Es decir, que según estos resultados, podríamos establecer para nuestra muestra que a partir de un valor de TBR de 1,35 la prueba del PET-TC carotídeo es positiva, y esto nos permite etiquetar la prueba PET-TC como positiva o negativa en función de este valor.

Queremos dejar constancia en este trabajo que este valor de corte de 1.35 no se puede generalizar a cualquier otra muestra diferente de la de este estudio, sino que cada Centro debería obtener este valor de corte a partir de su muestra de pacientes en función del software de su estación de trabajo, y quizás a partir de ello poder comparar unos trabajos con otros y poder establecer unos valores válidos para generalizarlos a nivel internacional.

Una vez se estableció el valor de corte de TBR de 1.35 y se etiquetó a todas las pruebas PET-TC realizadas en las 55 carótidas intervenidas como positivas o negativas, se comparó este resultado con las variables anatomopatológicas, obteniendo diferencias estadísticamente significativas en las variables:

- Placa positiva para inflamación ($p = 0,01$)
- Placa con neovascularización ($p = 0,032$)
- Placa vulnerable ($p = 0,001$)

Finalmente, con el objetivo de evaluar la influencia de las variables demográficas y anatomopatológicas en conjunto, sobre la variable PET-TC carotídeo positivo, se efectuó un análisis de regresión lineal, observando

diferencias estadísticamente significativas en la variable *Número de linfocitos por mm²* ($p=0,002$) y en la variable placa vulnerable ($p=0,027$)

Todos estos resultados expuestos permiten confirmar la hipótesis planteada en nuestro trabajo de investigación. Es decir, que el ¹⁸FDG-PET-TC carotídeo representa una técnica diagnóstica morfofuncional útil para identificar aquellas placas carotídeas con presencia de inflamación, y en consecuencia, vulnerables, independientemente del grado de estenosis.

5. Correlación entre la captación metabólica del PET-TC y la PCR

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). Es un marcador inflamatorio ampliamente utilizado en los estudios. Hay varios métodos analíticos para determinar la PCR, como por ejemplo el ELISA, la inmuniturbidimetría, la inmunodifusión rápida y la aglutinación visual. Los tests de PCR de alta sensibilidad (PCR ultrasensible) miden niveles bajos de PCR mediante el uso de nefelometría láser, lo que aumenta la sensibilidad diagnóstica. Los valores de normalidad varían de un laboratorio a otro, siendo en nuestro caso de 0-10 mg/L.

Algunos estudios publicados¹⁹¹⁻¹⁹⁵ hablan de la influencia de una inflamación sistémica coexistente en el paciente a la hora de analizar los resultados del PET-TC. Por ello hemos querido determinar la correlación

existente entre los hallazgos del PET-TC y los valores de PCR de los pacientes. El coeficiente de correlación resultante ha sido de 0,008, y por tanto podemos afirmar con este resultado que no ha existido correlación entre ambas variables analizadas. Este resultado concuerda con el de los estudios publicados²⁰⁹⁻²¹⁰. No obstante, existen otros trabajos publicados, como el de Tahara y colaboradores²¹¹, en los cuales la captación metabólica de ¹⁸F FDG en la carótida sí se correlaciona significativamente con la PCR ultrasensible, aunque ésta no deja de ser un marcador de la respuesta inflamatoria sistémica.

6. Correlación entre la captación metabólica del PET-TC y la densidad celular linfocitaria

La mayoría de los estudios publicados han investigado la relación existente entre la captación de ¹⁸F FDG y la presencia de inflamación en las lesiones ateroscleróticas, predominantemente la densidad de macrófagos. Sin embargo, en este trabajo de investigación también hemos analizado la correlación existente con la densidad de linfocitos T, obteniendo una fuerte correlación. Este hecho está menos descrito en la literatura, pero los estudios que investigan la etiopatogenia de la arteriosclerosis incluyen el papel de los linfocitos T en todas las etapas del desarrollo de la lesión aterosclerótica²¹².

La mayoría de los linfocitos T presentes en las lesiones ateroscleróticas son linfocitos CD4, como ocurre en este trabajo. En las lesiones inflamatorias, la

¹⁸FDG no sólo es captada por los macrófagos, sino que también por granulocitos y linfocitos T. Estos últimos captan la ¹⁸FDG con mayor intensidad cuando entran en fase de división celular. Sin embargo no está claro si las células activadas fisiológicamente por un antígeno específico captarían la ¹⁸FDG en mayor cantidad²¹³.

En Abril de 2014, cuando este trabajo de investigación clínica ya se encontraba en desarrollo, Jezovnik y colaboradores²¹⁴ publican un estudio en la revista científica *Inflammation* donde incluyeron 31 pacientes (21 con estenosis carotídea de alto grado y 10 con oclusión de la arteria femoral común) en los cuales se les practicó PET-FDG y posteriormente se les sometió a una endarterectomía, donde la placa obtenida fue analizada inmunohistoquímicamente y morfométricamente. Se observó que la densidad de linfocitos T y de macrófagos fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a endarterectomía carotídea que en los pacientes con oclusión femoral, y que la densidad de células inflamatorias se correlacionaba con el grado de captación de FDG en el PET-TC. Estos hallazgos sugieren que la captación de FDG refleja la severidad de la inflamación en los vasos arteriosclerosos, y que en lesiones estenóticas, esto podría representar un indicador de su vulnerabilidad.

Nuestro trabajo de investigación, junto con el de Jezovnik, constituyen los primeros estudios publicados que sugieren que la captación de FDG refleja también el número de linfocitos T activados.

7. Relación entre el PET-TC y la neovascularización en la placa

Otra preocupación en los estudios publicados es si la neovascularización en la placa de ateroma conduce a la inflamación. Estudios publicados han demostrado que la neovascularización de las placas ayuda a liberar las células inflamatorias en las mismas²¹⁵. Adicionalmente, la elevada permeabilidad de la neovascularización intimal aceleraría la penetración de las células inflamatorias en el interior de las placas de ateroma. Sin embargo, otro estudio in vivo concluye que la agregación de células inflamatorias en la placa no está asociada a la neovascularización²¹⁶. En este sentido se ha propuesto que las células inflamatorias migrarían a través de la adventicia vascular.

A pesar de estas dos hipótesis, la correlación entre la neovascularización de las placas y la agregación celular inflamatoria no se ha llegado a confirmar en los ensayos clínicos. En 2013 se publicó un estudio de 24 pacientes en el cual se comparó la resonancia magnética con contraste con el PET-FDG, concluyendo que no se encontró una correlación entre la neovascularización de las placas y la presencia de células inflamatorias²¹⁷. Ese mismo año, Truijman y colaboradores²¹⁸ publicaron su trabajo en la revista *Stroke*, con un total de 58 pacientes que habían presentado un accidente isquémico transitorio ó ictus menor y con estenosis carotídea del 30-69% ipsilateral. Los pacientes fueron estudiados mediante PET-TC con FDG y angioRNM y se determinó si existía correlación entre inflamación y neovascularización en las placas ateroscleróticas carotídeas. Concluyeron que había una débil pero significativa

correlación positiva entre la inflamación detectada con el PET-TC y la neovascularización valorada con la angioRNM.

En nuestro trabajo de investigación no encontramos una correlación entre los valores de TBR y la neovascularización ($p=0.754$), pero sí entre la variable PET-TC carotídeo positivo y la neovascularización ($p=0.032$), lo que va en la dirección de los últimos estudios publicados al respecto.

8. Radiofármacos utilizados para el PET-TC

La mayor parte de los estudios publicados hasta la fecha en relación con el PET-TC, han utilizado como marcador a la ^{18}F FDG y es por ello que en este trabajo de investigación se ha empleado este radiofármaco, pues es con el que mayor experiencia se tiene. Sin embargo hoy en día se dispone de otros trazadores con distintas características, como es el caso de la ^{18}F -Galacto-RGD. Las células endoteliales angiogénicas y los macrófagos presentes en las lesiones ateroscleróticas, expresan una proteína en sus membranas, la llamada *integrina $\alpha v\beta 3$* , que constituye un marcador de placa inflamada y potencialmente de placa vulnerable. La ^{18}F -Galacto-RGD se une a estas proteínas, y utilizado junto con el PET-TC, permite la detección no invasiva de un biomarcador de placa vulnerable. En 2014 Beer y colaboradores²¹⁹ publicaron en la revista Journal American Collage of Cardiology and Cardiovascular Imaging su trabajo incluyendo 10 pacientes con estenosis

carotídea de alto grado pendientes de endarterectomía carotídea, y a los cuales se les practicó un *18F-Galacto-RGD PET-TC*. La captación del trazador se midió en el área de estenosis carotídea, así como en la carótida contralateral, y fue corregido con la actividad en sangre medida a nivel de la carótida común distal (*target-to-background ratio (TBR)*). El TBR se correlacionó con la expresión inmunohistoquímica de la *integrina $\alpha\beta3$ (LM609)*, la densidad de macrófagos (CD68), y la densidad de los microvasos (CD31) en la placa carotídea extraída durante la endarterectomía. Se observaron unos TBR significativamente más altos en las áreas estenóticas, comparados con las áreas no estenóticas ($p=0.01$). El TBR se correlacionó de manera significativa con la expresión de la *integrina $\alpha\beta3$* en las placas carotídeas ($R=0.787$, $p=0.026$). Hubo una correlación débil-moderada no estadísticamente significativa entre el TBR y la densidad de macrófagos ($R=0.367$, $p=0.299$) y entre el TBR y la densidad de los microvasos ($R=0.479$, $p=0.176$). Por tanto, los autores concluyeron que el *18F-Galacto-RGD PET-TC* muestra una acumulación específica del trazador en placas carotídeas ateroscleróticas humanas, y que dicha acumulación se correlaciona con la expresión de la *integrina $\alpha\beta3$* .

Otros radiofármacos también utilizados son la ^{18}F -fluorocolina y la ^{11}C -colina. Diversos autores han publicado la visualización de actividad de macrófagos en las placas ateroscleróticas utilizando este tipo de marcadores²²⁰⁻²²².

La utilidad del radiofármaco fluoruro de sodio marcado con ^{18}F (^{18}F -Na-FI) para su uso en estudio de imagen PET-TC también ha sido demostrada recientemente²²³. Los depósitos de calcio son un hecho muy frecuente en las

placas de ateroma, y pueden ser cuantificados mediante este radiofármaco, obteniendo información molecular del proceso de calcificación de las placas.

En este mismo año se ha publicado un estudio español²²⁴ donde se analizan 9 pacientes con eventos cardiovasculares recientes y sin tratamiento preventivo previo con estatinas, con un total de 18 placas carotídeas analizadas (9 sintomáticas y 9 asintomáticas) y a las cuales se les practica un estudio PET/TC utilizando la ¹⁸F-Na-FI y la ¹⁸F-FDG. Todas las placas analizadas mostraron captación siendo mayor del radiofármaco ¹⁸F-Na-FI y observando mayor relación con la calcificación. Sin embargo se observó que en las placas sintomáticas la captación de ¹⁸F-Na-FI fue mayor para aquellas con menor contenido de calcio, mientras que aquellas con mayor contenido de calcio presentaron una menor captación del radiofármaco. Los autores concluyen que en placas sintomáticas, la captación elevada de ¹⁸F-Na-FI no se corresponde con el contenido en calcio de la placa. Otros estudios se han publicado en la literatura en este mismo sentido²²⁵⁻²²⁶.

9. Análisis del Grupo Control

En nuestra muestra de estudio, el 40% de las carótidas contralaterales no intervenidas tenían una estenosis entre el 50 y el 70% (n=22). De estas 22 carótidas con estenosis 50-70%, 9 presentaron un PET-TC con valores de TBR superiores a 1.35. Se realizó un seguimiento de estas carótidas contralaterales en cuanto a aparición de eventos neurológicos y progresión de la estenosis

carotídea según los parámetros hemodinámicos del Eco-Dópler de troncos supraaórticos. El seguimiento medio fue de 19 meses, y se observaron 2 casos de aparición de eventos neurológicos en los cuales ambos tenían un PET-TC carotídeo positivo en el momento de la inclusión en el estudio. Se produjo progresión de la estenosis en 5 casos, dos de ellos presentaban PET-TC carotídeo positivo y 3 de ellos no.

Por otro lado, de las 55 carótidas contralaterales analizadas, 12 presentaron un PET-TC carotídeo con valores de TBR superiores a 1.35, lo que representa un 21,8% de los casos; 9 de ellos presentaban una estenosis del 50-70% y 3 de ellos una estenosis menor al 50%. De estos últimos, ninguno presentó en el seguimiento ni progresión ni eventos neurológicos.

Es difícil poder extraer algún tipo de conclusión tras el análisis de los datos por el escaso tamaño muestral y el corto seguimiento. Aunque los datos orientan a que pacientes con estenosis del 50 al 70% pero con PET-TC carotídeo positivo pueden presentar en el seguimiento eventos neurológicos, y por tanto no sólo debería influir el grado de estenosis en la toma de decisiones. Por el contrario, la progresión de la estenosis, parece ser independiente del resultado del PET-TC. Además, los pacientes que presentan un PET-TC carotídeo positivo pero con estenosis menor al 50% no parece que debieran ser tratados salvo progresión de la estenosis. En todo caso, como hemos comentado, son comentarios deducidos del análisis de los datos de este grupo de pacientes que es escaso en cuanto a número y con poco tiempo de seguimiento. Para poder extraer conclusiones más sólidas, se debería aumentar considerablemente tanto la muestra como el tiempo de seguimiento,

lo cual representa un desafío futuro como continuidad de este trabajo de investigación.

10. Consideraciones metodológicas

La inflamación es un proceso dinámico que puede aumentar y disminuir en el tiempo. Por ello, el estado de inflamación de una lesión aterosclerótica concreta observada en un determinado momento por una prueba de imagen no invasiva como el PET-TC, puede no ser indicativa del grado de inflamación presente en el día de la endarterectomía carotídea. Para minimizar este problema, el tiempo entre la prueba de imagen y la obtención de la placa carotídea para su análisis histológico se limitó a máximo de un mes en este trabajo, como lo han hecho otros estudios publicados en este sentido¹⁹¹. Los cambios en la inflamación en el intervalo entre la imagen y la cirugía podrían haber disminuído el poder estadístico del estudio, si bien otros trabajos publicados²⁰⁷ que han analizado la existencia de variabilidad en las imágenes en un intervalo de 2 semanas, no han observado diferencias.

Existen diferentes factores y patologías que podrían influir en la captación de la FDG y por tanto disminuir la especificidad de la prueba. A pesar de la preocupación por que la captación de FDG en las células compite con los niveles de glucosa y que la Diabetes Mellitus podría influir en dicha captación,

los estudios muestran que la presencia de Diabetes Mellitas tipo 2 no influye en la evaluación de la inflamación de la placa con FDG²²⁷. Por el contrario, la acumulación fisiológica de ¹⁸F-FDG en el intestino está aumentada en pacientes diabéticos en tratamiento con metformina²²⁸. Los experimentos con cultivos celulares sugieren que la hiperglucemia moderada, por encima de 250mg/dl no afecta negativamente a la captación de FDG por las células inflamatorias²²⁹⁻²³⁰. En nuestro estudio no se han observado diferencias estadísticamente significativas en los pacientes diabéticos, por lo que podemos deducir que la hiperglucemia no ha supuesto un factor de confusión en el análisis de los resultados.

11. Tabla resumen de los principales artículos publicados en relación al ¹⁸F-FDG-PET-TC

Para finalizar esta discusión, hemos creído oportuno mostrar en una tabla (Tabla 29) los principales artículos publicados hasta la fecha en relación con la utilización del ¹⁸F-FDG-PET-TC para el estudio de las placas de ateroma. En este resumen están incluidos tanto los estudios realizados en animales como los realizados en seres humanos en los últimos 20 años, incluyendo la fecha de publicación del artículo, primer autor, referencia bibliográfica y las principales conclusiones a las cuales se han llegado.

Tabla 29 Principales estudios publicados hasta la fecha en relación al 18F-FDG-PET/TC y la arteriosclerosis.

Año de publicación	Autores	Referencia bibliográfica	Conclusiones del estudio
ESTUDIOS EN ANIMALES			
1996	Vallabhajosula et al	231	Acúmulo de FDG en las placas y correlación con la densidad de macrófagos en conejos
2005	Tawakol et al	232	Correlación entre captación de FDG y densidad de macrófagos en conejos
2006	Laitinen et al	233	Aumento de captación de FDG en placas de ratones
2006	Ogawa et al	234	Disminución de la captación de FDG tras tratamiento con Probucol en conejos
ESTUDIOS CLÍNICOS			
1999	Blockmans et al	190	Primer artículo publicado que estable relación entre la captación de FDG y la inflamación en grandes vasos
2002	Yun et al	235	Correlación entre captación FDG en grandes vasos y factores de riesgo cardiovascular
2002	Rudd et al	236	Captación de FDG en lesiones carotídeas sintomáticas; acumulación de 3H-DG en macrófagos en piezas de endarterectomía
2003	Tatsumi et al	237	Disparidad entre captación de FDG y calcificación
2005	Davies et al	238	Captación de FDG en lesiones endarterectomizadas en pacientes con AIT reciente
2006	Tawakol et al	191	Correlación entre 18FDG-Pet/TC y placas carotídeas inflamadas
2006	Tahara et al	239	Atenuación de la captación de FDG con simvastatina
2007	Tahara et al	211	Relación entre la captación de FDG y el síndrome metabólico
2007	Wu et al	194	Correlación entre la captación de FDG y los niveles de MMP1 en sangre
2007	Rudd et al	207	Reproducibilidad del 18FDG-PET/TC en placas carotídeas inflamadas

DISCUSIÓN

2008	Paulmier et al	240	Relación entre la captación de FDG y los eventos cardiovasculares recientes
2009	Kwee et al	195	Comparación entre el 18FDG-PET/TC, el TC y la RM para evaluar las placas carotídeas
2011	Menezes et al	193	Correlación entre la placa carotídea vulnerable y el 18FDG-PET/TC con validación inmunohistoquímica
2011	Masteling et al	196	Estudio de imágenes mediante micro18FDG-PET/TC en placas carotídeas vulnerables
2012	Noh et al	197	Relación entre captación de FDG e inflamación en placas carotídeas
2012	Mehta et al	192	Cuantificación de la actividad e inflamación vascular en placas carotídeas mediante el 18FDG-PET/TC
2012	Camici et al	216	Relación entre el 18FDG-PET/TC y la inflamación en placas inestables
2012	Quirce et al	198	Relación entre el 18FDG-PET/TC y la inflamación en 3 placas carotídeas de pacientes sintomáticos
2013	Noh et al	199	Relación entre el 18FDG-PET/TC, la ultrasonografía y la angiografía en la caracterización de las placas carotídeas
2013	Jing-Jing et al	217	Ausencia de relación entre neovascularización e inflamación vascular
2013	Truijman et al	218	Correlación débil pero positiva entre neovascularización (RNM) e inflamación vascular (18FDG-PET/TC)
2013	Tawakol et al	204	Disminución de la actividad inflamatoria demostrada con 18FDG-PET/TC tras terapia intensiva con estatinas
2013	Noh et al	209	Relación entre la captación de FDG en la carótida y los niveles de PCR y el score de riesgo Framingham en pacientes asintomáticos
2014	Wenning et al	200	El 18FDG-PET/TC distingue entre placas inflamadas y placas estables
2014	Müller et al	201	Correlación entre el 18FDG-PET/TC, los síntomas neurológicos y las señales de microembolismo en placas carotídeas
2014	Shaikh et al	206	Comparación del 18FDG-PET/TC entre carótidas sintomáticas y placas estables de arterias femorales
2014	Jevovnik et al	214	Correlación entre 18FDG-PET/TC y placas carotídeas inflamadas

2014	Assabella et al	208	Mejor relación del TBR comparado con el SUV a la hora de analizar los resultados del 18FDG-PET/TC en placas carotídeas vulnerables
2014	Kim et al	210	Asociación entre la inflamación en las carótidas detectada mediante 18FDG-PET/TC y las lesiones isquémicas recurrentes
2015	Skagen et al	203	La inflamación de las placas carotídeas detectada mediante 18FDG-PET/TC es mayor en pacientes sintomáticos que en asintomáticos
2015	Watanabe	205	Mayor efecto de la pitavastatina comparado con la atorvastatina en la reducción de la inflamación en arterias carótidas y aorta torácica. Estudio mediante ecografía transesofágica y 18FDG-PET/TC

En resumen podemos concluir, después de analizar los estudios publicados hasta la fecha sobre el tema, que las nuevas tecnologías de imagen que incluyen el uso del PET/TC son útiles, y la bibliografía consultada lo evidencia, para la detección de placas carotídeas inestables con alto riesgo de complicarse atendiendo a su composición y sobretodo a la intensidad del proceso inflamatorio asociado. Sin embargo todos los trabajos publicados son estudios unicentro y la mayoría concluyen que serán necesarios estudios con mayor tamaño muestral, y que la mejora de la tecnología de imagen es necesaria. Se espera asimismo que esta tecnología pueda ser útil para evaluar los efectos del tratamiento médico individualizado a cada paciente, así como identificar aquellos pacientes a los cuales el tratamiento quirúrgico les proporcione un mayor beneficio.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los resultados de nuestro trabajo de investigación demuestran que existe una correlación entre la captación metabólica en el 18 FDG-PET-TC carotídeo y la presencia de signos histológicos de vulnerabilidad en la placa carotídea.
2. Los parámetros histológicos que mejor se correlacionan con el 18 FDG-PET-TC carotídeo son la presencia de macrófagos, la presencia de leucocitos polimorfonucleares y la cubierta fibrosa fina.
3. Existe una correlación positiva entre los valores de TBR del 18 FDG-PET-TC carotídeo y la densidad celular linfocitaria en la placa carotídea. Esta correlación no se ha demostrado al comparar los valores de TBR con la PCR en sangre.

4. No se ha observado correlación entre los valores de TBR y la presencia de neovascularización en la placa carotídea, pero al analizar el resultado del 18 FDG-PET-TC carotídeo en conjunto sí que se ha visto esta correlación.

5. Ni la clínica previa del paciente, ni el tratamiento con estatinas, han sido factores que hayan influido en los resultados obtenidos en este estudio.

6. El 50,9% de las carótidas intervenidas presentaban un 18 FDG-PET-TC carotídeo positivo sugestivo de la presencia de placas vulnerables. De las carótidas pertenecientes al Grupo Control, un 21,8% presentaban un 18 FDG-PET-TC carotídeo positivo. Teniendo en cuenta estos datos y los resultados obtenidos en el trabajo, consideramos que el 18 FDG-PET-TC carotídeo es una técnica diagnóstica a tener en cuenta a la hora de la toma de decisiones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Bettermann K, Toole JF. Evaluación diagnóstica y tratamiento médico de los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica. En: Cronenwett J.L. and Johnston W. editores. *Ruherford's Vascular Surgery*. 7ª ed. Vol 2. Sección XX (136). Saunders Elsevier: London. 2010. p: 1901-05.

2. Martorell Lossius MP, Escribano Ferrer JM, Vila Coll R, Puras Mallagray E. Guía básica para el estudio no invasivo de los troncos supraaórticos en el Laboratorio Vascular. Documento de Consenso del Capítulo de Diagnóstico Vascular No Invasivo de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular.

3. Londrey GL, Spadone DP, Hogson KJ, Ramsey DE, Barkmeier LD, Sumner DS. Does color-flow imaging improve the accuracy of duplex carotid evaluation ?. *J Vasc Surg* 1991; 13:659-662 .

4. Erickson SJ, Mewissen MW, Foley WD, Lawson TL, Middleton WD, Quiroz FA et al: Stenosis of the internal carotid artery: assessment using color Döppler imaging compared with angiography. *Am J Radiol*. 1989; 152:1299-1305

5. Sitzer M, Siebler M, Steinmetz M : Non-invasive evaluation of internal carotid stenosis with color Doppler assisted duplex imaging. *Clinical Radiology* 1996; Suppl. 1, 24-27

6. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet*. 1991;337:1235-43.

7. Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW, Taylor LM, Lee RW, Cummings CA, et al. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J-Vasc-Surg*. 1993 Jan; 17(1): 157-59

8. Strandness DE Jr. Extracranial Arterial Disease. In Strandness DE Jr ed.: *Duplex scanning in vascular disorders*. New York Raven Press, 1993; p: 113-157

9. Zwiebel WJ: Doppler evaluation of carotid stenosis. In Zwiebel WJ (ed): *Introduction to Vascular Ultrasonography*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p: 123-132.

10. Feeley TM, Leen EJ, Colgan MP, Moore D.J., Hourihane D.O., Shanik GD. Histologic characterisation of carotid artery plaque. *J Vasc Surg* 1991; 13: 719-724.

11. European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition-Relationship to clinical presentationn and ultrasound B-mode imaging. Eur J Vasc endovasc Surg 1995; 10: 23-30.

12. Cave EM, Pugh ND, Wilson RL, Sissons GR, Woodcock JP. Carotid artery duplex scanning: Does plaque echogenicity correlate with patients symptoms? Eur J Vasc Endovasc Surg 1995; 10: 77-81.

13. Hayward J.K., Davies A.H. and Lamont P.M. Carotid Plaque Morphology: A review. Eur J Vasc Endovasc Surg 1995, 9: 368-374

14. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery ateroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. J Carciovasc Surg 1988; 29: 676-681.

15. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaidides A, James K, Labropoulos N, Belcaro G et al. Characterisation of symptomatic and asymptomatic plaques using high resolution real time ultrasonography. Br. J. Surg 1993; 80: 1274-1277.

16. Geroulakos G, Hobson RW, Nicolaidides A. Ultrasonic carotid Plaque morfology. J.E.M.U. 1996;17:165-170.

17. Cinat ME, Pham H, Vo D, Gordon I, Wilson SE: Improved imaging of carotid artery bifurcation using helical computed tomographic angiography. *Ann Vasc Surg* 1999 ; 13:178–183.

18. Scaroni R, Cardaioli G, Pelliccioli GP, Gallai V: Spiral computed tomography angiography (SCTA) and color-coded duplex ultrasound (CCDUS): Two complementary diagnostic techniques for assessment of extracranial cerebral artery stenosis. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24:659–668.

19. Dillon EH, van Leeuwen MS, Fernandez MA, Eikelboom BC, Mali WPTM: CT angiography: Application to the evaluation of carotid artery stenosis. *Radiology* 1993; 189:211–219.

20. Leclerc X, Godefroy O, Pruvo JP, Leys D: Computed tomographic angiography for the evaluation of carotid artery stenosis. *Stroke* 1995; 26:1577–1581.

21. Simeone A, Carriero A, Armillotta M, Scarabino T, Nardella M, Ceddia A et al: Spiral CT angiography in the study of the carotid stenoses. *J Neuroradiol* 1997 (24):18–22.

22. Corti R, Ferrari C, Roberti M, Alerci M, Pedrazzi PL, Gallino A: Spiral computed tomography: A novel diagnostic approach for investigation of the

extracranial cerebral arteries and its complementary role in duplex ultrasonography. *Circulation* 1998; 98:984–989.

23. Cinat M, Lane CT, Pham H, Lee A, Wilson SE, Gordon I: Helical CT angiography in the preoperative evaluation of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1998; 28:290–300.

24. Castillo M, Wilson JD: CT angiography of the common carotid artery bifurcation: Comparison between two techniques and conventional angiography. *Neuroradiology* 1994; 36:602–604.

25. Verro P, Tanenbaum LN, Borden NM, Sen S, Es-hkar N : CT angiography in acute ischemic stroke: Preliminary results. *Stroke* 2002; 33:276–278.

26. Farres MT, Grabenwoger F, Magometschnig H, Trattng S, Heimberger K, Lammer J: Spiral CT angiography: Study of stenoses and calcification at the origin of the vertebral artery. *Neuroradiology* 1996; 38:738–743.

27. Park JH, Chung JW, Lee KW, Han MC: CT angiography of Takayasu arteritis: Comparison with conventional angiography. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8:393–400.

28. Anderson CM, Haacke EM: Approaches to diagnostic magnetic resonance carotid angiography. *Semin Ultrasound CT MR* 1992; 13:246–255.

29. Morasch MD, Gurjala AN, Washington E, Chiou, A.C., Simonetti, O.P., Finn, J.P. et al: Cross-sectional magnetic resonance angiography is accurate in predicting degree of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg* 2002; 16:266–272.

30. Remonda L, Senn P, Barth A, Arnold M, Lövblad KO, Schroth G: Contrast-enhanced 3D MR angiography of the carotid artery: Comparison with conventional digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:213–219.

31. Back MR, Wilson JS, Rushing G, Stordahl N, Linden C, Johnson BL et al: Magnetic resonance angiography is an accurate imaging adjunct to duplex ultrasound scan in patient selection for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2000; 32:429–440.

32. Nederkoorn PJ, Elgersma OE, Mali WP, Eikelboom BC, Kappelle LJ, van der Graaf Y: Overestimation of carotid artery stenosis with magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography. *J Vasc Surg* 2002; 36:806–813.

33. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Eikelboom BC, van der Lugt A, Bartels LW, Mali WPTM: Time-of-flight MR angiography of carotid artery stenosis: Does a flow void represent severe stenosis? *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1779–1784.

34. Cosottini M, Pingitore A, Puglioli M, Michelassi MC, Lupi G, Abbruzzese A, et al: Contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography of atherosclerotic internal carotid stenosis as the noninvasive imaging modality in revascularization decision making. *Stroke* 2003; 34:660–664.

35. Carpenter JP, Holland GA, Golden MA, Barker CF, Lexa FJ, Gilfeather M, et al: Magnetic resonance angiography of the aortic arch. *J Vasc Surg* 1997; 25:145–151.

36. Stuckey SL, Gilford EJ, Smith PJ, Kean M: Magnetic resonance angiography findings in the early post-carotid endarterectomy period. *Australas Radiol* 1995; 39:350–355.

37. Strandness DE Jr: Angiography before carotid endarterectomy—no. *Arch Neurol* 1995; 52:832–833.

38. Ricci MA: Evaluating cerebrovascular symptoms. In Rutherford JC (ed): *Decision Making in Vascular Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 22–26

39. Strandness DE Jr: Indications for and frequency of noninvasive testing. *Semin Vasc Surg* 1994; 7:245–250.

40. Moore WS, Ziomek S, Quinones-Baldrich WJ, Machleder HI, Busuttill RW, Baker JD: Can clinical evaluation and noninvasive testing substitute for arteriography in the evaluation of carotid artery disease? *Ann Surg* 1988; 208:91–94.

41. Dawson DL, Zierler RE, Strandness DE Jr, Clowes AW, Kohler TR: The role of duplex scanning and arteriography before carotid endarterectomy: A prospective study. *J Vasc Surg* 1993; 18:673–683.

42. Moore WS: For severe carotid stenosis found on ultrasound, further arterial evaluation is unnecessary. *Stroke* 2003; 34:1816–1817.

43. Erdoes LS, Marek JM, Mills JL, Berman SS, Whitehill T, Hunter GC, et al: The relative contributions of carotid duplex scanning, magnetic resonance angiography, and cerebral arteriography to clinical decision making: A prospective study in patients with carotid occlusive disease. *J Vasc Surg* 1996; 23:950–956.

44. Back MR, Rogers GA, Wilson JS, Johnson BL, Shames ML, Bandyk DF: Magnetic resonance angiography minimizes need for arteriography after inadequate carotid duplex ultrasound scanning. *J Vasc Surg* 2003; 38:422–431.

45. Borisch I, Horn M, Butz B, Zorger N, Draganski B, Hoelscher T, et al: Preoperative evaluation of carotid artery stenosis: Comparison of contrast-

enhanced MR angiography and duplex sonography with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1117–1122.

46. Niederkoorn PJ, Mali WP, Eikelboom BC, Elgersma OE, Buskens E, Hunink MG, et al: Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis: Accuracy of noninvasive testing. *Stroke* 2002; 33:2003–2008.

47. Lee KS: What workup should we require for a patient who has had one TIA and demonstrates 80% carotid stenosis? *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8:305–307.

48. Turnipseed WD, Kennell TW, Turski PA, Acher CW, Hoch JR: Combined use of duplex imaging and magnetic resonance angiography for evaluation of patients with symptomatic ipsilateral high-grade carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1993; 17:832–840.

49. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325:445-53.

50. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc.* 1992;67:513-8.

51. Libman RB, Sacco RL, Shi T, Correll JW, Mohr JP. Outcome after carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Surg Neurol.* 1994;41:443-9.

52. Caracci BF, Zukowski AJ, Hurley JJ, Naunheim KS, Auer AI. Asymptomatic severe carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 1989;9:361-6.

53. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *JAMA.* 1995;273:1421-8.

54. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al., MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1491-502.

55. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al., Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): A multicentre randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1074-84.

56. Miralles Hernández M, Gálvez Núñez L, Blanes Ortí P. Cirugía carotídea en pacientes asintomáticos ¿por qué no?. *Angiología*. 2015;67(2):94-100.

57. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernández J, et al. ESVS Guidelines Collaborators. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: Indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37 4 Suppl:1-19.

58. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Stroke Association; American Association of Neuroscience Nurses; American Association of Neurological Surgeons; American College of Radiology; American Society of Neuroradiology; Congress of Neurological Surgeons; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of NeuroInterventional Surgery; Society for Vascular Medicine Society for Vascular Surgery; American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. 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. *Stroke*. 2011;42:e464-540.

59. Ricotta J, AbuRahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal B. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: Executive summary. *J Vasc Surg.* 2011;54:832-6.

60. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke.* 2010;41:e11–e17.

61. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Muñoz C, Hackam DG et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol.* 2010;67:180–186.

62. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: Results of a systematic review and analysis. *Stroke.* 2009;40:e573-80.

63. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: A multicenter prospective cohort study. *Stroke.* 2005;36:1128-33.

64. Sillesen H, Amarenco P, Szarek M, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, et al., on behalf of the SPARCL Investigators. Atorvastatin treatment

in patients with carotid stenosis is associated with a marked reduction in the risk stroke, cardiac events and endarterectomy. A substudy of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke*. 2007;38:457.

65. Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: The SMART study. *Stroke*. 2007;38:1470-5.

66. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on the best medical treatment: A prospective, population-based study. *Stroke*. 2010;41:e11-7.

67. Stavros K, Griffin MB, Nicolaidis A, Kyriacou E, Sabetai M, Tegos T, et al., Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg*. 2013;57:609-18.

68. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Muñoz C, Hackam DG, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol*. 2010;67:180-6.

69. Halliday A, Bulbulia R, Gray W, Naughten A, den Hartog A, Delmestri A, et al., ACST-2 Collaborative Group. Status update and interim results from the asymptomatic carotid surgery trial-2 (ACST-2). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46:510-8.

70. Hill MD, Brooks W, Mackey A, Clark WM, Meschia JF, Morrish WF, et al., CREST Investigators. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation.* 2012;126:3054-61.

71. Naylor AR, Gaines PA, Rothwel PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: Patients or professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:625-32.

72. Nagaki Y, Sato K, Yoshida T, Yoshimoto Y. Benefit of carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic severe carotid artery stenosis: A Markov model based on data from randomized controlled trials. *J Neurosurg.* 2009;111:970-7.

73. Thapar A, Garcia Mochon L, Epstein D, Shalhoub J, Davies AH. Modelling the cost-effectiveness of carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis. *Br J Surg.* 2013;100:231-9.

74. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic

moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998;339:1415-25.

75. Naylor AR, Rothwell PM, Bell P. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26:115-29.

76. Jayasooriya G, Thapar A, Shalhoub J, Davies A. Silent cerebral events in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 2011;54:227-36.

77. Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, Tihan T, Tong E, Glidden DV, et al. High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:875-82.

78. Shalhoub J, Oskrochi Y, Davies AH, Owen DR. Clinical assessment of carotid atherosclerosis inflammation by positron emission tomography. *Curr Mol Med.* 2013;13:1646-52.

79. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): A prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2010;9:663-71.

80. Hirt L. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2014;45:702-6.

81. Miralles M, Merino J, Busto M, Perich X, Barranco C, Vidal-Barraquer F. Quantification and characterization of carotid calcium with multi-detector CT-angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32:561-7.

82. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92(3):657-71.

83. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(1):56-62.

84. 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* 2003;349(24):2316-25.

85. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assesment strategies: part I. *Circulation* 2003; 108 (14): 1664-72.

86. Rosi R: The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. Nature 1993; 362:801-809.

87. Rosi R: Mechanism of disease: Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med 1999, 340:115-126.

88. Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM: Atherothrombosis, inflammation and diabetes. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1071-1077.

89. Paggiotto A, Ross R, Harker L: Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I: Changes that lead to fatty streak formation. Atherosclerosis 1984; 4:323-340.

90. Sary HC: Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Atherosclerosis 1989; 9(Suppl 1): 19-32.

91. Ross R: Cell biology of atherosclerosis. Annu Rev Physiol 1995; 57 :791-804.

92. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull WJr., Rosenfield ME et al.: A definition of intimal, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. Circulation 1994; 89:2462-2478.

93. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull Jr W et al: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92:1355-1374.

94. Flavahan NA: Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85:1927-1938.

95. Springer TA: Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346:425-434.

96. Berliner JA, Territo MC, Sevanian A, Ramin S, Kim JA, Bamshad B et al: Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 1990; 85:1260-1266.

97. Boyle EM, Lille ST, Allaire E, Clowes A.W., Verrier E.D.: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: Atherosclerosis. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:885-894.

98. Salonen JT, Yla-Harttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R et al: Autoantibodies against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339:883-887.

99. Libby P, Hansson GK: Involvement of the immune system in human atherogenesis: Current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest* 1991; 64:5-15.
100. Hansson GK, Holm J, Jonasson L: Detection of activated T lymphocytes in human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 1989; 135: 169-175.
101. Salomon RN, Hughes CC, Schoen FI, Payne DD, Pober JS, Libby P et al: Human coronary transplantation-associated arteriosclerosis: Evidence for a chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. *Am J Pathol* 1991; 138:791-798.
102. Torzewski J, Bowyer DE, Waltenberger J, Fitzsimmons C: Processes in atherosclerosis: Complement activation. *Atherosclerosis* 1997; 132:131-138.
103. Rus HG, Niculescu F, Constantinescu E, Cristea A, Vlaicu R: Immunoelectron microscopic localization of the terminal C5b-9 complement complex in human aortic fibrous plaque. *Atherosclerosis* 1986; 61:35-42.
104. Corson MA, Berk BC: Growth factors and the vessel wall. *Heart Dis Stroke* 1993; 2: 166-170.

105. Jones BA, Aly HM, Forsyth EA, Sidawy AN: Phenotypic characterization of human smooth muscle cells derived from atherosclerotic tibial and peroneal arteries. *J Vase Surg* 1996; 24:883-891.

106. Moore S, Freidman RJ, Singal DP, Gent M: Inhibition of injury induced thromboathernsclerotic lesions by anti-platelet serum in rabbits. *Thromb Hacmost* 1976; 35:70-81.

107. Fuster V, Bgowie EJW, Lewis IC, Pass DN, Owen CA Jr,, Brown AL: Resistance to atherosclerosis in pigs with von Willebrand's disease: Spontaneous and high-cholesterol diet-induced atherosclerosis. *J Clin Invest* 1978; 61:722-730.

108. Baird A, Bohlen P: Fibroblast growth factors. In Spom MB, Roberts AB (eds): *Peptide Growth Factors and Their Receptors*, vol 1. New York, Springer-Verlag, 1990, pp 369-418.

109. Aaronson SA: Growth factors and cancer. *Science* 1991; 254:1146-1153.

110. Zerwes HG, Risau W: Polarized secretion of a platelet-derived growth factor-like chemotactic factor by endothelial cells in vitro. *J Cell Biol* 1987; 105:2037-2041.

111. Ross R, Glomset JA, Kariya B, Harker L: A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. Proc Nat Acad Sci U S A 1974; 71:1207-1210.

112. Sidawy AN, Hakim FS, Jones B, Norberto JM, Neville RF, Korman LY: Insulin-like growth factor-I binding in injury-induced intimal hyperplasia of rabbit aorta. J VascSurg 1996; 23:308-313.

113. Ross R, Masuda J, Raines EW, Gown AM, Katsuda S, Sasahara M. et al: Localization of PDGF-B protein in macrophages in all phases of atherogenesis. Science 1990; 248:1009-1012.

114. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: An update. N Engl J Med 1986; 314:488-500.

115. Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular and cellular imaging of atherosclerosis: emerging applications. J Am Coll Cardiol 2006;47(7):1328-38.

116. Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB, Kessels AG, Kitslaar PJ, Borgers M et al. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. Circulation 2003;107(19):2453-8.

117. Jaffer FA, Nahrendorf M, Sosnovic DE, Kelly KA, Aikawa E, Weissleder R. Cellular imaging of inflammation and atherosclerosis using magnetofluorescent nanomaterials. *Mol Imaging* 2006;5(2):85-92

118. Davies JR, Rudd JH, Fryer TD, Graves MJ, Clark JC, Kirkpatrick PJ et al. Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined ¹⁸F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. *Stroke* 2005;36(12):2462-7.

119. Chen J, Tung CH, Mahmood U, Ntziachristos V, Gyurko R, Fishman MC, et al. In vivo imaging of proteolytic activity in atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(23):2766-71.

120. Ntziachristos V, Tung CH, Bremer C, Weissleder R. Fluorescence molecular tomography resolves protease activity in vivo. *Nat Med* 2002;8(7):757-60.

121. Carlier S, Kakadiaris IA, Dib N, Vavuranakis M, O'Malley SM, Gul K et al. Vasa vasorum imaging: a new window to the clinical detection of vulnerable atherosclerotic plaques. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7(2):164-9.

122. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice

computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):147-54

123. MacNeill BD, Jang I-K, Bouma BE, Iftimia N, Takano M, Yabushita H, Shishkov M et al. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(5):972-9.

124. Koops A, Ittrich H, Petri S, Priest A, Stork A, Lockemann U et al. Multicontrast-weighted magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaques at 3.0 and 1.5 Tesla: ex-vivo comparison with histopathologic correlation. *Eur Radiol* 2007;17(1):276-86.

125. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Association of plaque characterization by intravascular ultrasound visual histology and arterial remodelling. *J Am Coll Cardiol* 2005;96(11):1476-83.

126. Schaar J, Korte C, Mastik F, Baldewsing R, Regar E, de Feyter P et al. Intravascular palpography for high-risk vulnerable plaque assesment. *Herz* 2003;28(6):488-95.

127. Kefer J, Coche E, Legros G, Pasquet A, Grandin C, van Beers BE et al. Head-to-head comparison . of three-dimensional navigator-gated magnetic resonance imaging and 16-slice computed tomography to

detect coronary artery stenosis in patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):92-100.

128. Ethara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Shimada K, Shimada Y, Fukuda D, et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004;110(22):3424-9.

129. Clarke SE, Hammond RR, Mitchell JR, Rutt BK. Quantitative assessment of carotid plaque composition using multicontrast MRI and registered histology. *Magn Reson Med* 2003;50(6):1199-208.

130. Mizote I, Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Takeda Y, Oka T et al. Distal protection improved reperfusion and reduced left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction who ha angioscopically defined ruptured plaque. *Circulation* 2005;112(7):1001-7.

131. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI-initial results. *Stroke* 2006;37(3):818-23.

132. Von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, Böse D, Eggebrecht H, Neumann T et al. Remodeling index compared to actual vascular

remodeling in atherosclerotic left main coronary arteries as assessed with long term (> or = 12 months) serial intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(7):1363-8.

133. Kim WY, Stuber M, Bornert P, Kissinger KV, Manning WJ, Botnar RM. Three-dimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall imaging detects positive arterial remodelling in patients with nonsignificant coronary artery disease. *Circulation* 2002;106(3):296-9.

134. Chen IY, Wu JD. Cardiovascular Molecular Imaging. *Circulation*. 2011;123:425-443

135. Khul DE, Edwards RQ. Image separation radioisotope scanning. *Radiology* 1963;80:653-662.

136. Ziegler S. Physical principles, dedicated/coincidence-PET. In: Oehr P, Biersack HJ, Coleman RE, eds. *PET and PET/CT in Oncology*. New York: Springer; 2004:3-7.

137. Vega-González IF, Graef-Sánchez A, García-Reyna JC, Ornelas-Arrieta M. Nuevas modalidades de imagen: PET/CT. *Rev Med Sur* 2005;12:11-25.

138. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function, the path of the true image fusion. *Eur Radiol* 2001;11:1968-1974.
139. McCarthy TJ, Schwarz SW, Welch MJ. Nuclear medicine and PET: and overview. *J Chem Ed* 1994;71:830-836.
140. Warburg O. *The Metabolism of Tumors*, New York, RS Smith Editors, 1931
141. McCarthy TJ, Welch MJ. The state of positron emitting radionuclide production in 1997. *Sem Nucl Med* 1997;28:235-246.
142. Roldán Valadez E; Vega González G; Valdivieso Cárdenas G; Rumoroso García A; Morales Santillán O; Osorio-Cardiel L. Conceptos básicos del 18F-FDG PET/CT. Definición y variantes normales. 2008 *Gac Méd Méx* Vol. 144 No. 2:137-146.
143. Gupta N, Bradfield H. Role of positron emission tomography scanning in evaluating gastrointestinal neoplasms. *Semin Nucl Med* 1996;26:65-73.

144. Van Kouwen MC, Oyen WJ, Nagengast FM, Jansen JB. FDG-PET scanning in the diagnosis of gastrointestinal cancers. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2004;241:85-92.

145. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41:1369-1379.

146. Wechalekar K, Sharma B, Cook G. PET/CT in oncology—a major advance. *Clin Radiol* 2005;60:1143-1155.

147. Seemann MD, Meisetschlaeger G, Gaa J, Rummeny EJ. Assessment of the extent of metastases of gastrointestinal carcinoid tumors using whole-body PET, CT, MRI, PET/CT and PET/MRI. *Eur J Med Res* 2006;11:58-65.

148. Yap JT, Carney JP, Hall NC, Townsend DW. Image-guided cancer therapy using PET/CT. *Cancer J* 2004;10:221-233.

149. Shreve PD. Adding structure to function. *J Nucl Med* 2000;41:1380-1382.

150. Parysow O., Mollerach A.M., Jager V., Racioppi, S., Roman, J.S., Gerbaudo S. Low-Dose Oral Propranolol Could Reduce Brown Adipose Tissue F-18 FDG Uptake in Patients Undergoing PET Scans. Clin Nucl Med. 32(5):351-357. 2007.

151. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. Radiology 1993;189:847-850.

152. Hillner BE, Siegel BA, Liu D, Shields AF, Gareen IF, Hanna L et al. Impact of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography (PET) Alone on Expected Management of Patients With Cancer: Initial Results From the National Oncologic PET Registry. Journal of Clinical Oncology, Vol 26, No 13 (May 1), 2008: pp. 2155-2161 2008.

153. Godart V, Weynand B, Coche E, De Nayer P, Daumerie C. Intense 18-fluorodeoxyglucose uptake by the thymus on PET scan does not necessarily herald recurrence of thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest. 2005 Dec; 28(11):1024-8.

154 .Nakamoto Y, Tatsumi M, Hammoud D, Cohade C, Osman MM, Wahl RL. Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. *Radiology*. 2005 Mar; 234(3):879-85.

155. Graham MM, Menda Y. Positron emission tomography/computed tomography imaging of head and neck tumors: an atlas. *Semin Nucl Med*. 2005 Oct;35(4):220-52.

156. Blodgett TM, Fukui MB, Snyderman CH, Branstetter BF 4th, McCook BM, Townsend DW et al. Combined PET-CT in the head and neck: part 1. Physiologic, altered physiologic and artifactual FDG uptake. *Radiographics*. 2005 Jul-Aug; 25(4):897-912.

157. Heller MT, Meltzer CC, Fukui MB, Rosen CA, Chander S, Martinelli MA et al. Superphysiologic FDG uptake the non-paralyzed vocal cord. Resolution of a false positive PET result with combined PET-CT imaging. *Clin Positron Imaging*. 2000 Sep; 3(5):207-211.

158. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999;19:61-77; quiz 150-151.

159. Shreve PD, Huy Bui CD. Normal variants in FDG PET Imaging. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. pp. 101-136.

160. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM. Angioplastia con parche versus cierre primario para la endarterectomía carotídea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 2. Art. No.: CD000160

161. Rockman CB, Halm EA. Intraoperative Imaging: Does it Really Improve Perioperative Outcomes of Carotid Endarterectomy? *Semin Vasc Surg* 2007; 20: 236-243.

162. Rerkasem K, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 4. Art. No.: CD000126

163. Stoner MC, Abbott WM, Wong DR, Hua HT, LaMuraglia GM, Kwolek CJ, et al. Defining the high-risk patient for carotid endarterectomy: An analysis of the prospective National Surgical Quality Improvement Program database. *J Vasc Surg* 2006; 43: 285-296.

164. Pugliese F, Ruberto F, Tosi A, Martelli S, Bruno K, Summonti D, et al. Regional cerebral saturation versus transcranial Doppler during carotid endarterectomy under regional anaesthesia. *Eur J anesthesiol* 2009; 26: 643-647.
165. Stoughton J, Nath RL, Abbott WM. Comparison of simultaneous electroencephalographic and mental status monitoring during carotid endarterectomy with regional anesthesia. *J Vasc Surg* 1998; 28: 1014-1023.
166. Hunter GC, Sieffert G, Malone JM, Moore WS. The Accuracy of Carotid Back Pressure as an Index for Shunt Requirements: A Reappraisal. *Stroke* 1982; 13: 319-326.
167. Moore WS, Hall A. Carotid artery back pressure: a test of cerebral tolerance to temporary carotid occlusion. *Arch Surg* 1969; 99: 702-710.
168. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Derivación (shunt) sistemática o selectiva de la arteria carótida para la endarterectomía carotídea (y otros métodos de control en la derivación selectiva). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 2. Art. No.: CD00190.
169. Hernández Seara A, Cabrera Zamora JL, Viña Cisneros H, Hondares Guzmán MC, Rodríguez Álvarez VM . Endarterectomía carotídea por eversión.

Estudio comparativo con la técnica convencional. 2007.
http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol8_1_07/ang03107.htm

170. Byrne J, Feustel P, Darling III RC. Primary Closure, Routine Patching, and Eversion Endarterectomy: What is the Current State of the Literature Supporting Use of These Techniques? *Semin Vasc Surg* 2007; 20: 226-235.

171. Cao P, De Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG. Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; Issue 4. Art. No.: CD001921.

172. Cao P, Giordano G, De Rango P, Zannetti S, Chiesa R, Coppi G, et al. Eversion versus conventional carotid endarterectomy: Late results of a prospective multicenter randomized trial. *J Vasc Surg* 2000; 31: 19-30.

173. Darling III RC, Mehta M, Paty PS, Ozsvath KJ, Roddy SP, Kreienberg PB, et al. En: *Blakwell Publishing. Haimovici's Vascular Surgery 5th Edition* 2004. (810-816).

174. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342-344.

175. Timstitt SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke* 1992; 23: 486-491.

176. Rudarakanchana N, Dialynas M, Halliday A. Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2): rationale for a randomised clinical trial comparing carotid endarterectomy with carotid artery stenting in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 239-242.

177. Eascott HH, Pickerinig RW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954; 267: 994-996.

178. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke. *Circulation* 2006; 113: e873-e923.

179. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2006; 37: 577-617.

180. Roman RM, Wendland AE, Polanczyk CA. Myeloperoxidase and coronary arterial disease: from research to clinical practice. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91:11-9.

181 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC et al. National Heart Ln, and Blood Institute, Foundation ACoC, and Association AH. Implications of recent clinical trials for the National

Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.

182. Naghavi, M., P. Libby, E. Falk, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664–1672.

183. Schwartz, S.M., Z.S. Galis, M.E. Rosenfeld, and E. Falk. Plaque rupture in humans and mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2007; 27: 705–713.

184. Braunwald E. Non-invasive detection of vulnerable coronary plaques: locking the barn door before the horse is stolen. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1):58-9.

185. Bogiatzi, C., M.S. Cocker, R. Beanlands, and J.D. Spence. Identifying high-risk asymptomatic carotid stenosis. *Expert Opinion on Medical Diagnostics* 2012; 6: 139–151.

186. Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Pinto CA, Tong C et al. Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations. *Journal of Nuclear Medicine* 2008; 49: 871–878.

187. Hubalewska-Dydejczyk, A., T. Stompór, M. Kalembkiewicz, M. Krzanowski M, Mikolajczak R, Sowa-Staszczak A et al. Identification of inflamed atherosclerotic plaque using 123 I- labeled interleukin-2 scintigraphy in high-risk peritoneal dialysis patients: a pilot study. *Peritoneal Dialysis International* 2009; 29: 568– 574.

188. Ridker, P.M., N. Rifai, M. Clearfield, Downs JR, Weis SE, Miles JS et al. Investigators AFTCAPS: measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 1959–1965.

189. Nighoghossian, N., L. Derex, and P. Douek.. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke* 2005; 36: 2764–2772.

190. Blockmans DA, Maes A, Stroobants S, Nuyts J, Bormans G, Knockaert D et al. 1999. New arguments for a vasculitic nature of polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. *Rheumatology (Oxford)* 38: 444–447.

191. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermylen D, Cury RC et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2006.; 48(9):1818– 1824.

192. Mehta NN, Torigian DA, Gelfand JM, Saboury B, Alavi A. Quantification of atherosclerotic plaque activity and vascular inflammation using [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT). *J Vis Exp* 2012 ; 63: 3777.

193. Menezes LJ, Kotze CW, Agu O., Richards T, Brookes J, Goh VJ et al. Investigating Vulnerable Atheroma Using Combined 18F-FDG PET/TC Angiography of Carotid Plaque with Immunohistochemical Validation. *J Nucl Med* 2011; 52:1698-1703.

194. Wu YW, Kao HL, Chen MF, Lee BC, Tseng WY, Jeng JS et al. Characterization of Plaques Using 18F-FDG PET/TC in Patients with Carotid Atherosclerosis and Correlation with Matrix Metalloproteinase-1. *J Nucl Med.* 2007;48:227-233.

195. Kwee RM, Teule GJJ, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Prins MH, van der Geest. RJ et al. Multimodality Imaging of Carotid Artery Plaques: 18F-Fluoro-2 Deoxyglucose Positron Emission Tomography, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Stroke.* 2009;40:3178-3724.

196. Masteling MG, Zeebregts CJ, Tio RA, Breek JC, Tietge UJ, de Boer JF et al. High-resolution imaging of human atherosclerotic carotid plaques with micro 18F-FDG PET scanning exploring plaque vulnerability. *J Nucl Cardiol* 2011;18:1066-75.

197. Noh TS, Yoo J, Kim SW, Lee EJ, Choi JY, Kim BT et al. Effects of coverage extent and slice skipping on mean and maximum arterial 18F-FDG uptake ratios in patients with carotid plaque. *Ann Nucl Med* 2012; 26:715-722.
198. Quirce R, Banzo I, Martínez-Rodríguez I, Jiménez-Bonilla J, Rebollo M, Rubio-Vassallo A et al. New insight of molecular into the ateroma biology. 18F-Fluoride PET/TC and 18F-FDG PET/TC of 3 carotid plaques in a symptomatic neurologic patient. *Clin Nucl Med* 2013;38:451-452.
199. Noh SM, Choi WJ, Kang BT, Jeong SW, Lee DK, Schellingerhout D et al. Complementarity between 18F-FDG PET/TC and Ultrasonography or Angiography in Carotid Plaque Characterization. *J Clin Neurol* 2013;9:176-185.
200. Wenning C, Kloth C, Kuhlmann MT, Jacobs AH, Schober O, Hermann S et al. Serial 18F-FDG Pet/TC distinguishes inflamed from stable plaque phenotypes in shear-stress induced murine atherosclerosis. *Atherosclerosis* 234 (2014) 276-282.
201. Müller HF; Viaccoz A; Fisch L; Bonvin C; Lovblad KO; Ratib O et al. 18FDG-PET-TC: an imaging biomarker of high-risk carotid plaques. Correlation to symptoms and microembolic signals. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3561-6.
202. Quirce R; Martínez-Rodríguez I; de Arcocha Torres M; Jiménez Bonilla JF; Banzo I; Rebollo M et al. Contribution of 18F-sodium fluoride PET/TC to the

study of the carotid atheroma calcification. *Rev Esp Nucl Imagen Mol.* 2013 Jan;32(1):22-5.

203. Skagen K; Johnsrud K; Evensen K; Scott H; Krohg-Sorensen K; Reier-Nilsen F et al. Carotid plaque inflammation assessed with 18F-FDG PET-TC is higher in symptomatic compared with asymptomatic patients. *Int J Stroke.* 2015 Jul; 10 (5):730-6.

204. Tawakol A; Fayad ZA; Mogg R; Alon A; Klimas MT; Dansky H et al. Intensification of statin therapy results in a rapid reduction in atherosclerotic inflammation: results of a multicenter fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography feasibility study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Sep 3;62 (10):909-17.

205. Watanabe T; Kasawaki M; Tanaka R; Ono K; Kako N; Saeki M et al. Anti-inflammatory and morphologic effects of pitavastatin on carotid arteries and thoracic aorta evaluated by integrated backscatter trans-esophageal ultrasound and PET-TC: a prospective randomized comparative study with pravastatin (EPICENTRE study). *Cardiovasc Ultrasound.* 2015 Apr 2;13:17.

206. Shaikh S; Welch A; Ramalingam SL; Murray A; Wilson HM; McKiddie F et al. Comparison of fluorodeoxyglucose uptake in symptomatic carotid artery and stable femoral artery plaques. *Br J Surg.* 2014 Mar;101 (4):363-70.

207. Rudd JH; Myers KS; Bansilal S; Machac J; Rafique A; Farkouh M et al. 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography imaging of atherosclerotic plaque inflammation is highly reproducible. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:892-6.

208. Asabella N; Ciccone MM; Cortese F; Scicchitano P; Gesualdo M; Zito A et al. Higher reliability of 18F-FDG target background ratio compared to setandardized uptake value in vulnerable carotid plaque detection: a pilot study. *Ann Nucl Med*. 2014 Jul;28(6):571-9.

209. Noh TS, Moon SH; Cho YS; Hong SP; Lee EJ; Choi JY et al. Relation of carotid artery 18F-FDG uptake to C-reactive protein and Framingham risk score in a large cohort of asymptomatic adults. *J Nucl Med* 2013 Dec; 54(12):2070-6.

210. Kim HJ; Oh M; Moon DH; Yu KH; Kwon SU; Kim JS et al. Carotid inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography associates with recurrent ischemic lesions. *J Neurol Sci*. 2014 Dec 15;347(1-2):242-5.

211. Tahara, N., H. Kai, S. Yamagishi, M. Mizoguchi, H. Nakaura, Ishibashi M et al. Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2007. 49: 1533–1539.

212. Daugherty, A., and D.L. Rateri. 2002. T lymphocytes in atherosclerosis: the yin-yang of Th1 and Th2 influence on lesion formation. *Circulation Research* 90: 1039–1040.

213. Bushart, G.B., U. Vetter, and W. Hartmann. 1993. Glucose transport during cell cycle in IM9 lymphocytes. *Hormone and Metabolic Research* 25: 210–213.

214. Jezovnik MK, Zidar N, Lezaic L, Gersak B, Poredos P. Identification of Inflamed Atherosclerotic Lesions In Vivo Using PET-CT. *Inflammation* 2014;37(2):426-34.

215. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen MD, Alpers CE. Neovascular expression of E selectin, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996; 93: 672-682.

216. Camici PG, Rimoldi OE, Feron O, Kelly RA. Non invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque. *Eur Heart J* 2012; 33:1309-1317.

217. Gai JJ, Liu HB, Li J, Xie LX, Zhao XH, Cheng LQ et al. Neovascularization in the carotid atherosclerotic plaque is not associated with inflammatory cell aggregation. *Chinese Medical Journal* 2013;126(16): 3073-78.

218. Truijman MTB, Kwee RM, van Hoof RHM, Hermeling EH, van Oostenbrugge RJ, Mess WH et al. Combined 18F-FDG PET-TC and DCE-MRI to assess inflammation and microvascularization in atherosclerotic plaques. *Stroke* 2013; 44:3568-3570.

219. Beer AJ, Pelisek J, Heider P, Saraste A, Reeps C, Metz S et al. PET/CT Imaging of Integrin $\alpha\beta 3$ Expression in Human Carotid Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2014; 7:178-87.

220. Bucerius J, Schmaljohann J, Bohm I, Palmedo H, Gohlke S, Tiemann K et al. Feasibility of 18F-Fluoromethylcholine PET/TC for imaging of vessel wall alterations in humans; first results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35:815-820.

221. Kato K, Schober O, Ikeda M, Schäfers M, Ishigaki T, Kies P, et al. Evaluation and comparison of 11C-Choline uptake and calcification in aortic and common carotid arterial walls with combined PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36:1622-1628.

222. Laitinen IE, Luoto P, Nagren K, Marjamäki PM, Silvola JM, Hellberg S, et al. Uptake of 11C-choline in mouse atherosclerotic plaques. *J Nucl Med* 2010;51:798-802.

223. Derlin T; Wisotzki C; Richter U; Apostolova I; Bannas; Weber C P et al. In vivo imaging of mineral deposition in carotid plaque using ¹⁸F-Na-Fluoride PET/CT: correlation with atherogenic risk factors. *J Nucl Med* 2011; 52:362-8.

224. Quirce R; Martínez-Rodríguez I; Banzo I; Jiménez-Bonilla J; Martínez-Amador N; Ibáñez-Bravo S et al. New insight of functional molecular imaging into the atheroma biology: ¹⁸F-NaF and ¹⁸F-FDG in symptomatic and asymptomatic carotid plaques after recent CVA. Preliminary results. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015 Jul 3.

225. Dweck MR; Chow MW; Joshi NV; Williams MC; Jones C; Fletcher AM et al. Coronary arterial ¹⁸F-sodium fluoride uptake: a novel marker of plaque biology. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr 24;59(17):1539-48

226. Joshi NV; Vesey AT; Williams MC; Shah AS; Calvert PA; Craighead FH et al. ¹⁸F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet* 2011 Feb 22;383 (9918):705-713.

227. Silvola JM, Saraste A, Laitinen I, Savisto N, Laine VJ, Heinonen SE et al. Effects of age, diet, and type 2 diabetes on the development and FDG uptake of atherosclerotic plaques. *JACC. Cardiovascular Imaging* 2011; 4: 1294–1301.

228. Bybel B., Greenberg ID, Paterson J, Ducharme J., Leslie WD. Increased F-18 FDG intestinal uptake in diabetic patients on metformin: a matched case-control analysis. *Clinical Nuclear Medicine* 2011; 36: 452–456

229. Zhao S, Kuge Y, Tsukamoto E, Mochizuki T, Kato T, Hikosaka K et al. Fluorodeoxyglucose uptake and glucose transporter expression in experimental inflammatory lesions and malignant tumours: effects of insulin and glucose loading. *Nucl Med Commun* 2002; 23:545-550.

230. Zhuang HM, Cortés-Blanco A, Pourdehnad M, Adam LE, Yamamoto AJ, Martínez-Lázaro R et al. Do high glucose levels have differential effect on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders ? *Nucl Med Commun* 2001;22:1123-8.

231. Vallabhajosula S; Machac J; Knesaurek K. Imaging atherosclerotic macrophage density by positron emission tomography using F-18-fluorodeoxyglucose (FDG). *J Nucl Med* 1996;37-38.

232. Tawakol A; Migrino RQ; Hoffmann U; Abbara S; Houser S; Gewirtz H et al. Non-invasive in vivo measurement of vascular inflammation with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Cardiol* 2005;12:294-301.

233. Laitinen I; Marjamaki P; Haaparanta M; SAVisto N; Laine VJ; Soini SL et al. Non-specific binding of 18-F-FDG to calcification in atherosclerotic plaques: experimental study of mouse and human arteries. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1461-7

234. Ogawa M; Magata Y; Kato T; Hatano K; Ishino S; Mukai T et al. Application of 18F-FDG PET for monitoring the therapeutic effect of antiinflammatory drugs on stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. *J Nucl Med* 2006;47:1845-50.

235. Yun M; Jang S; Cucchiara A; Newberg AB; Alavi A. F-18 FDG uptake in the large arteries: a correlation study with the atherogenic risks factors. *Semin Nucl Med* 2002;32:70-6.

236. Rudd JH; Warburton EA; Fryer TD; Jones HA; Clark JC; Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:2708-11.

237. Tatsumi M; Cohade C; Nakamoto Y; Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/TC: possible finding for active atherosclerosis . *Radiology* 2003;229:831-7.

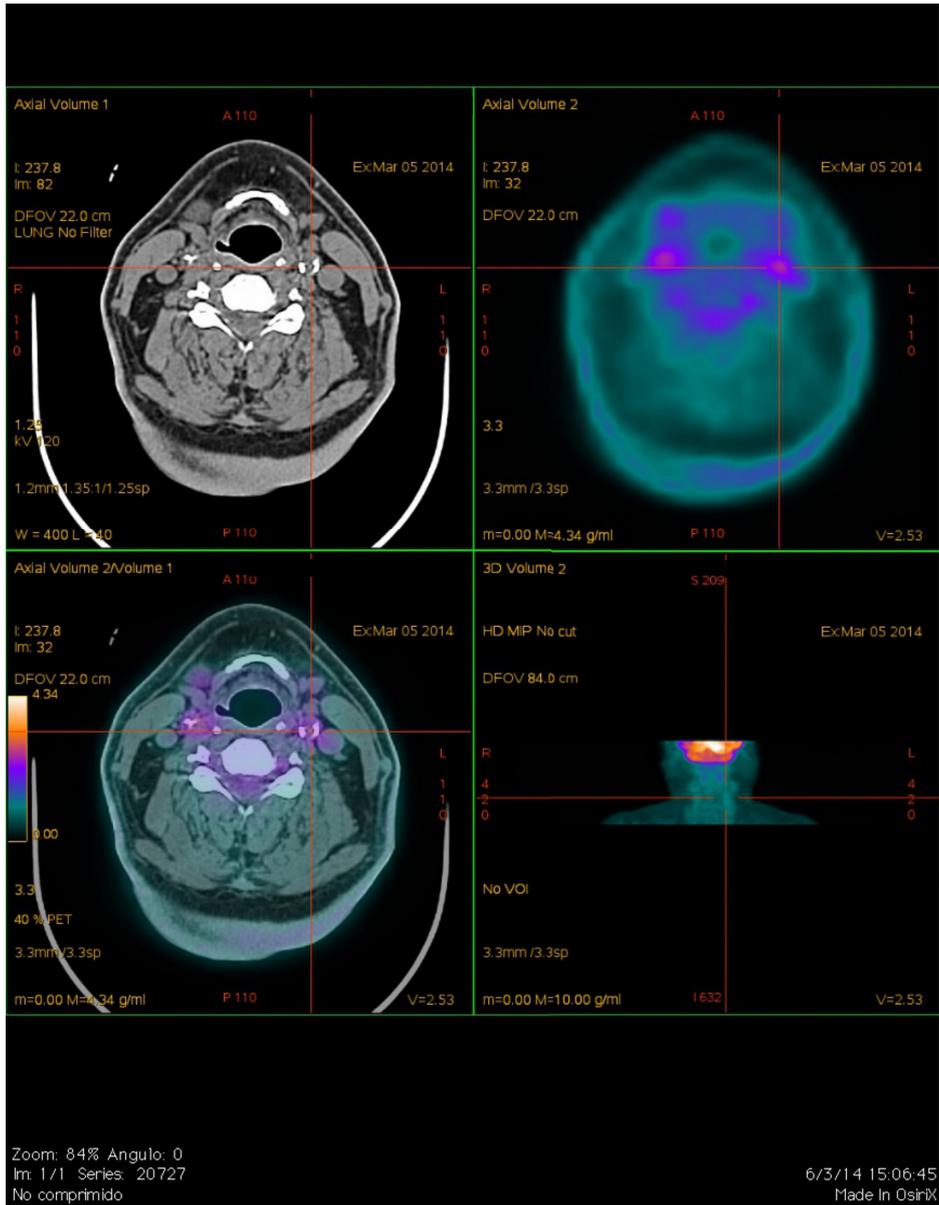
238. Davies JR; Rudd JH; Fryer TD; Graves MJ; Clark JC; Kirkpatrick PJ et al. Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined 18F

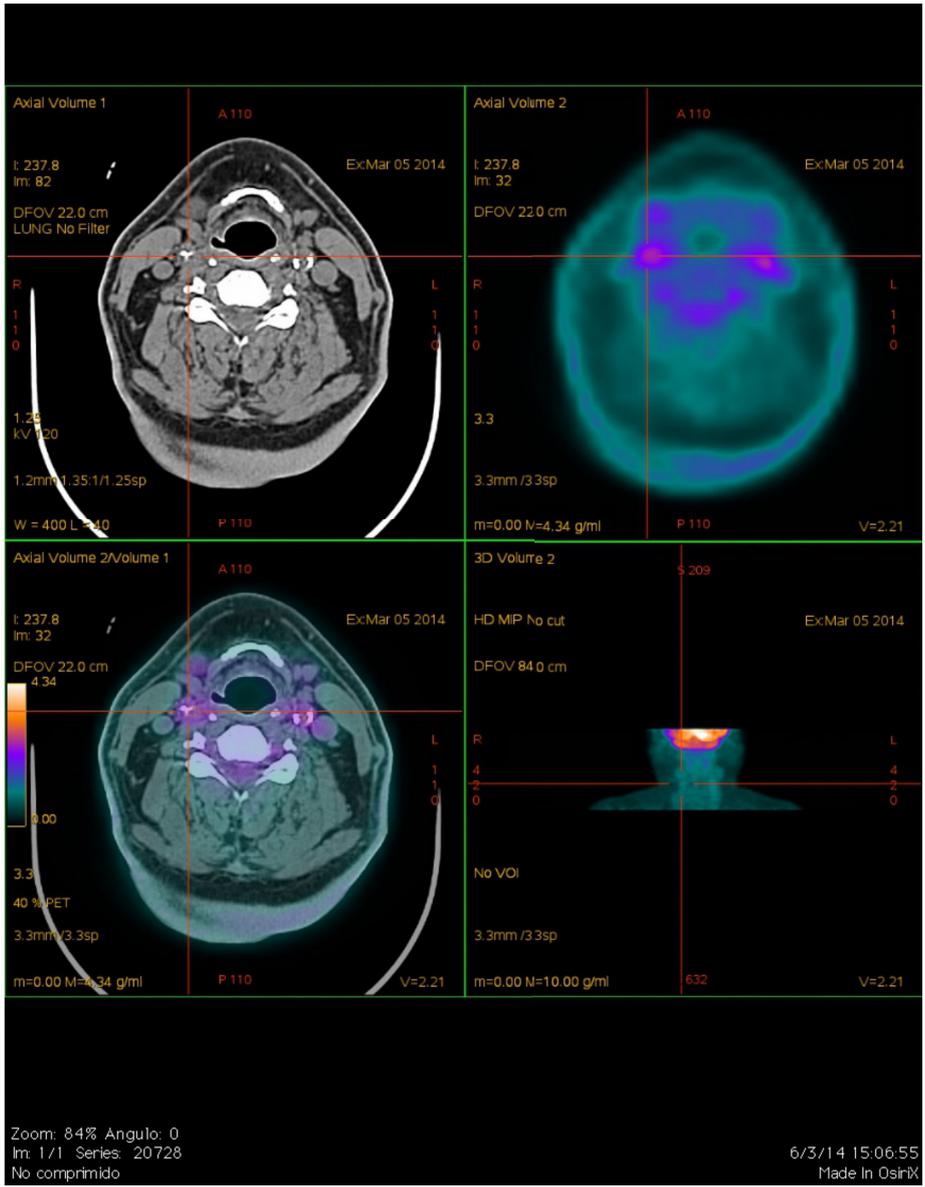
fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high resolution magnetic resonance imaging. *Stroke* 2005;36:2642-7.

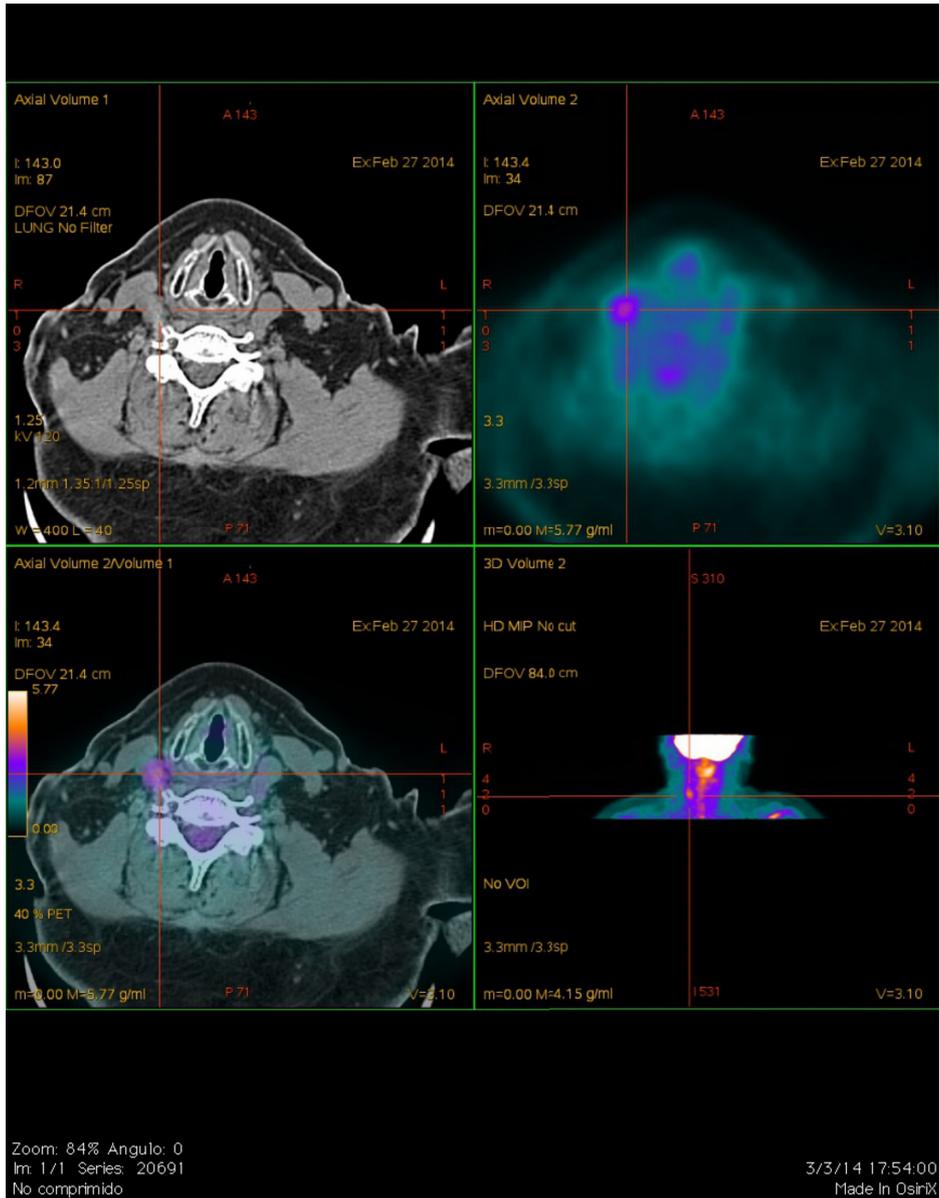
239. Tahara N; Kai H; Ishibashi M; Nakaura H; Kaida H; Baba K et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1825-31.

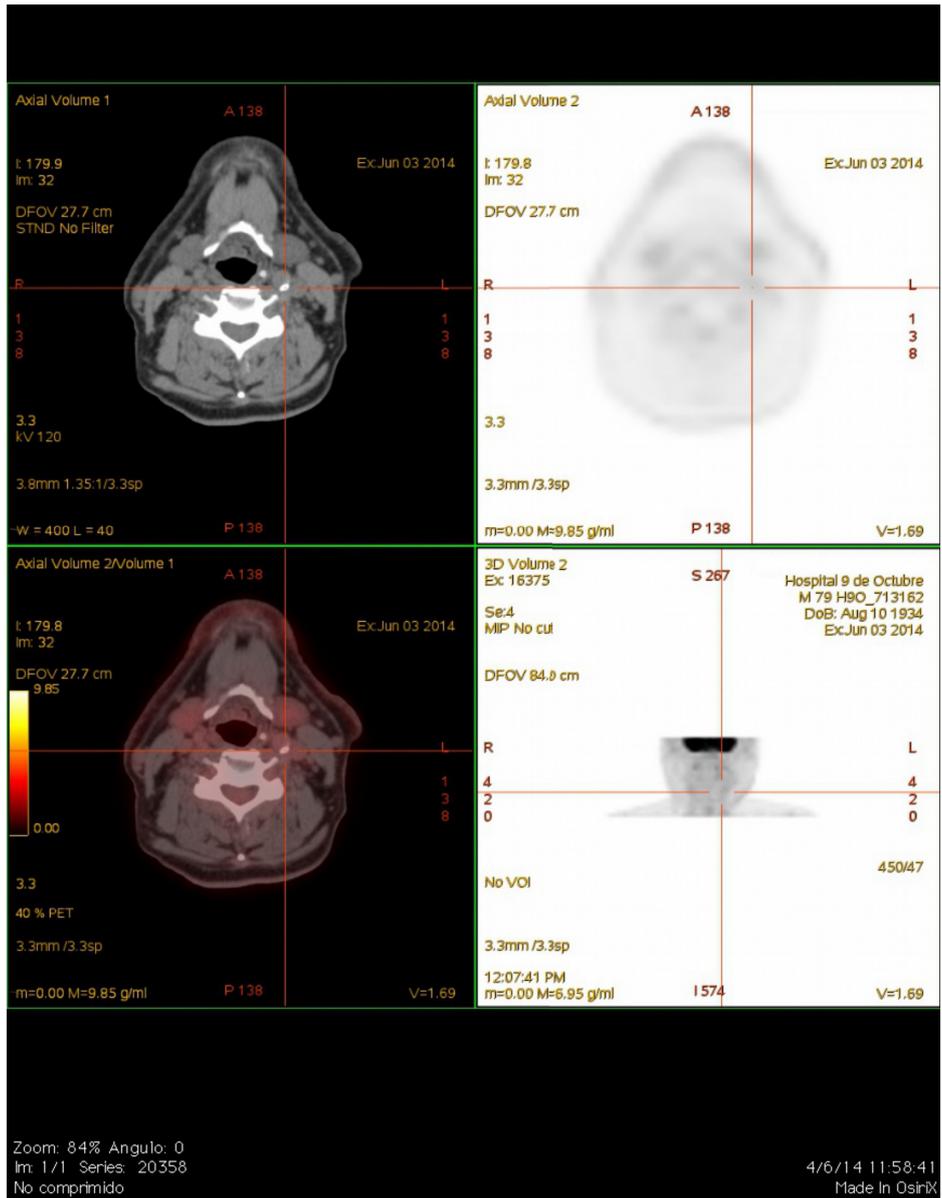
240. Paulmier B; Duet M; Khayat R; Pierquet-Ghazzar N;; Laissy JP, Maunoury C et al. Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on PET imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events. *J Nucl Cardiol* 2008;15:209-17.

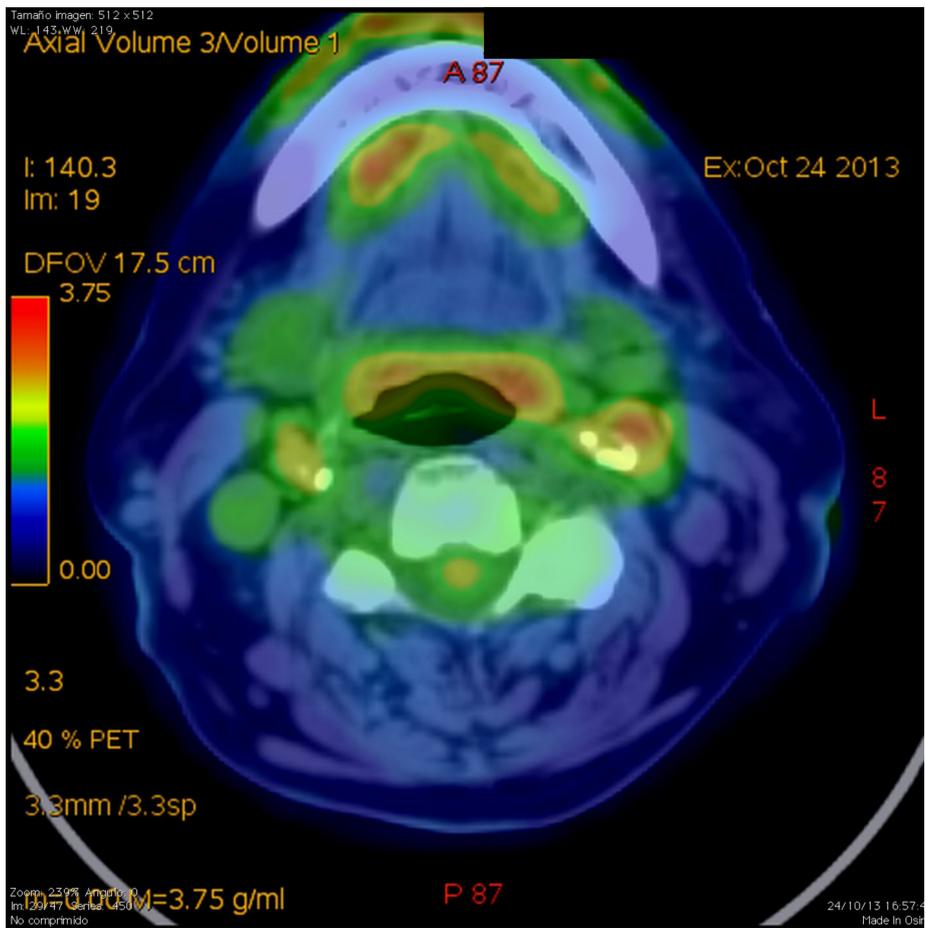
ANEXO

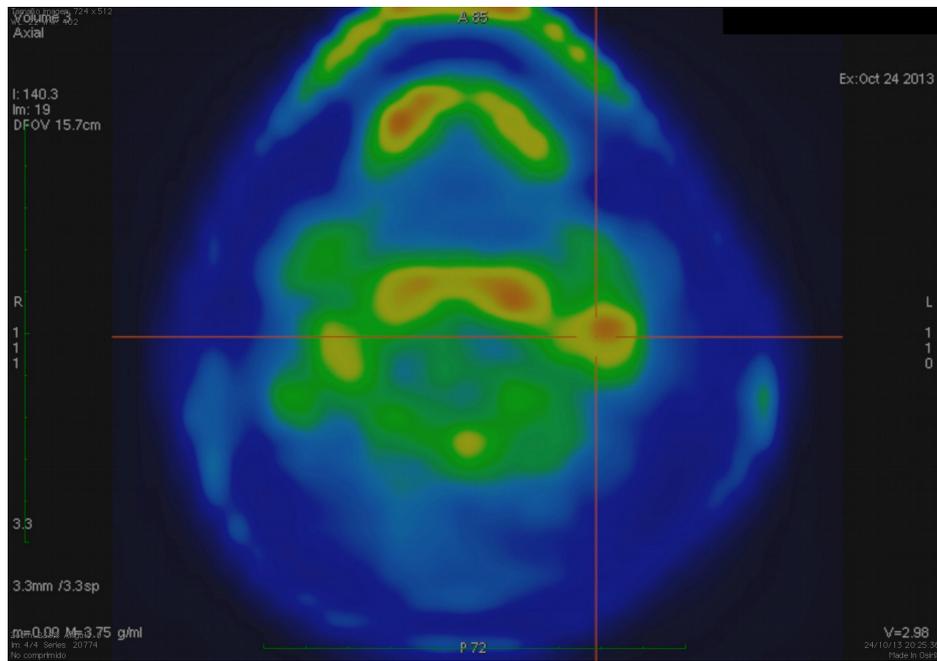


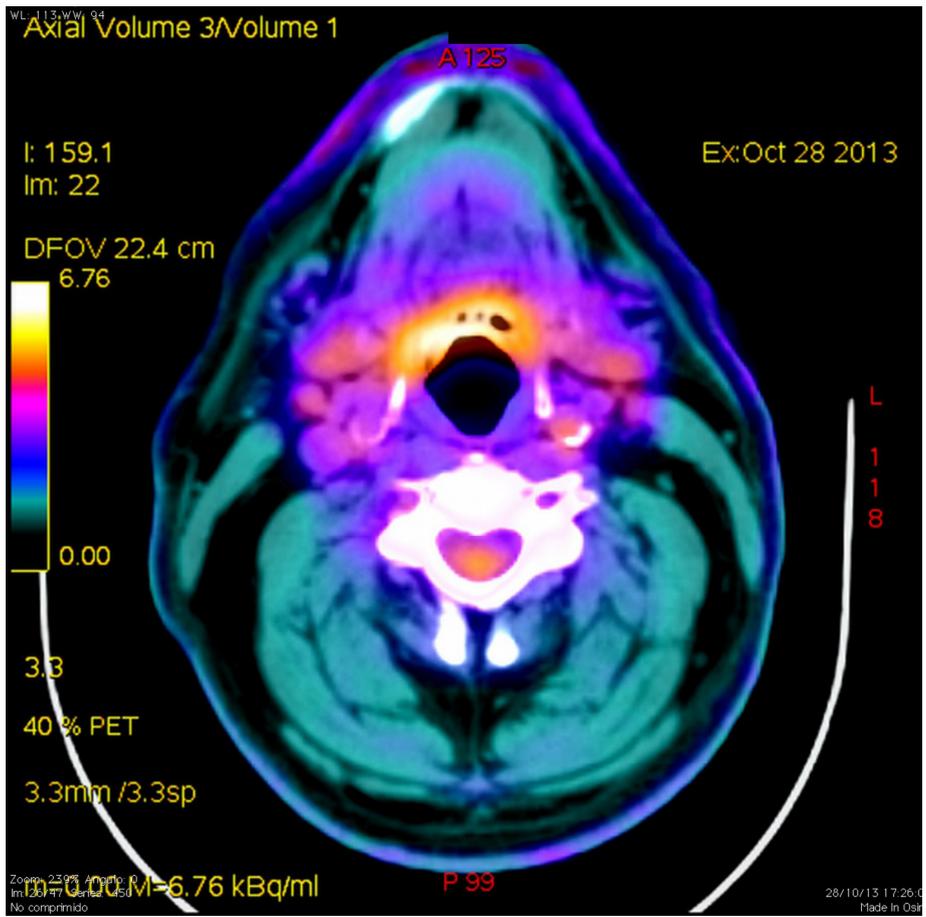


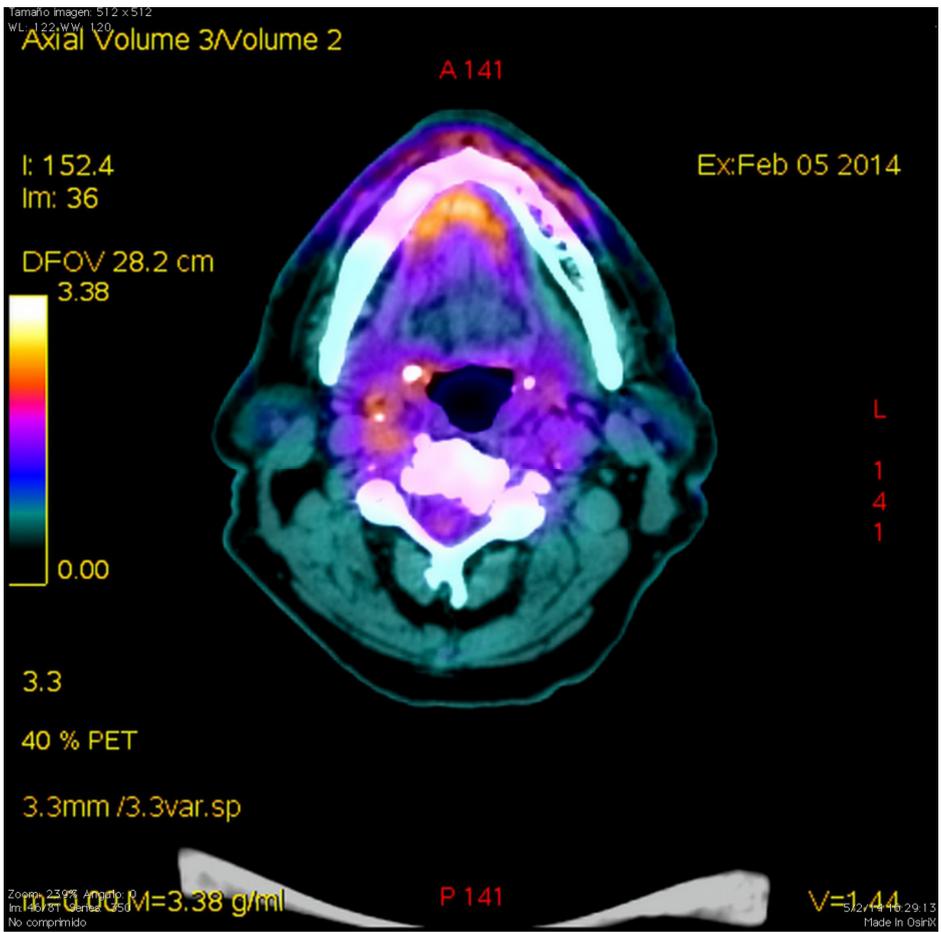








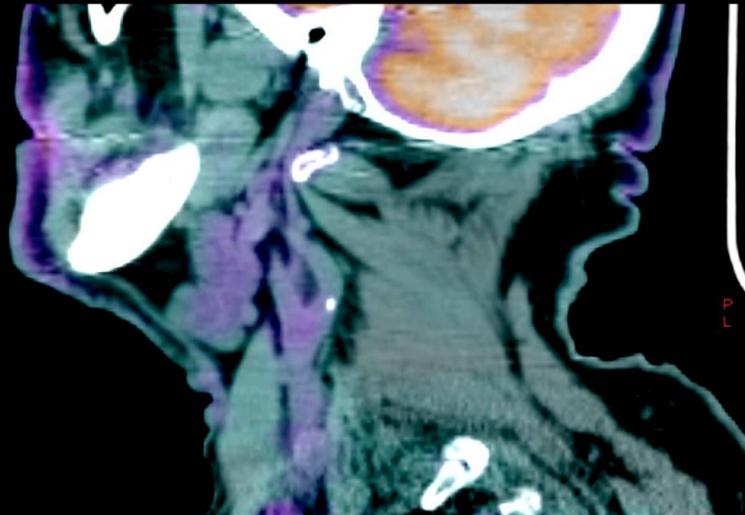




L: 36.1 (coi)

Ex:Feb 06 2014

DFOV 27.2 cm



24 % PET

3.3

3.3mm /3.3sp

m=-0.00 M=5.00 g/ml
Zoom: 119% Angulo: 0
Im: 68/157 Series: 451
No comprimido

V=2.00

6/2/14 17:34:30
Made In Osirix

