



ATEROMATOSIS CAROTÍDEA SINTOMÁTICA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: ESTUDIO DESCRIPTIVO PROSPECTIVO EN PACIENTES ENDARTERECTOMIZADOS

CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II-2017

Orientador: Dr. Sebastián Sarutte

Grupo 19

Br. Ettlín, Ignacio

Br. Flaquer, Ignacio

Br. Giménez, Santiago

Br. Olazábal, Gonzalo

Br. Pérez, Alexis

Br. Romero, Ignacio

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

- **RESUMEN**pág.1
- **INTRODUCCIÓN**..... pág.1-5
- **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**..... pág.5
- **METODOLOGÍA**..... pág.5-7
- **RESULTADOS**.....pág.7-21
 - ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRESENTACIÓN CLÍNICA..... pág.7-10
 - ANÁLISIS DE LA VARIABLE SEXO.....pág.10-13
 - ANÁLISIS DE LA VARIABLE HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....pág.13-15
 - ANÁLISIS DE LA VARIABLE DIABETES MELLITUS..... pág.15-17
 - ANÁLISIS DE LA VARIABLE HIPERLIPIDEMIA.....pág.18-19
 - ANÁLISIS DE LA VARIABLE TABAQUISMO.....pág.19-21
- **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS**.....pág.21-22
- **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**.....pág. 23-25
- **AGRADECIMIENTOS**.....pág.26

RESUMEN:

La aterosclerosis carotídea es una de las principales causas de accidente cerebro vascular (ACV) siendo el agente causal de aproximadamente un tercio de éstos. El ACV constituye la segunda causa de muerte en los países desarrollados(1), mientras que en nuestro país, es la segunda causa de muerte cardiovascular (2).

Algunos de los factores de riesgo clásicos relacionados con estenosis carotídea son la edad, la historia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, angor estable y coronariopatía.

En la actualidad, el grado de estenosis que la placa determina, es el factor más relevante para determinar qué estrategia terapéutica se aplica a un paciente con un pobre valor predictivo. Sin embargo, la vulnerabilidad de placa (características intrínsecas de la placa que aumentan la probabilidad de un accidente de la misma), y sus variables no han logrado aún identificarse en su totalidad, hecho que nos permitiría indicar el tratamiento quirúrgico preventivo.

En este contexto nos parece fundamental relacionar factores de riesgo cardiovascular en pacientes con aterosclerosis carotídea, con las distintas características morfológicas, geométricas y de composición de las placas; relacionadas con el concepto de “vulnerabilidad de placa”.

Se realizó un estudio observacional, de tipo descriptivo y prospectivo, que comparó dichas variables a partir de información obtenida de una base de datos creada en el Departamento de Cirugía Vascular del Hospital de Clínicas, con datos de pacientes endarterectomizados que habían presentado un evento de tipo accidente isquémico transitorio (AIT) o ACV.

No se contó con la potencia necesaria para obtener conclusiones estadísticamente significativas en la mayoría de las asociaciones entre las diferentes variables, pero se logró observar en algunos de los resultados, tendencias hacia las que apuntan diferentes investigaciones en la materia.

PALABRAS CLAVE: aterosclerosis carotídea, factores de riesgo cardiovascular, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular.

INTRODUCCION:

Como se expuso con anterioridad, la aterosclerosis carotídea es una de las patologías de mayor relevancia en cuanto a la capacidad de generar accidentes cerebrovasculares (ACV), ocasionando según se muestra en algunos estudios un tercio de éstos. El ACV constituye la segunda causa de muerte en los países desarrollados (1), mientras que en nuestro país, es la segunda causa de muerte cardiovascular (2). A su vez la aterosclerosis carotídea es una patología de alta prevalencia (hasta 20%) de los mayores de 55 años según los resultados que arrojan algunas series, de la cual menos del 3% de ellas generarán síntomas como el accidente isquémico transitorio (AIT) y el accidente

cerebrovascular. El tratamiento de esta patología incluye desde el tratamiento médico con estatinas a altas dosis sumado a antiagregantes plaquetarios hasta la revascularización (endarterectomía o stenting carotídeo), procedimiento que cuenta con una morbi-mortalidad que ronda el 3-5%. Actualmente, el único factor de riesgo que se utiliza en la toma de decisiones como predictor para este tipo de eventos es el grado de estenosis, aunque ha demostrado ser un predictor bastante pobre, con un beneficio marginal de la terapia quirúrgica en los pacientes con estenosis carotídea significativa asintomática. Es en este contexto que nos parece fundamental relacionar factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ateromatosis carotídea, que se correlacionen con las distintas características morfológicas, geométricas y de composición de las placas; que se relacionan con el concepto de “vulnerabilidad de placa” (características intrínsecas de la placa que aumentan la probabilidad de un accidente de la misma). Algunos de estos son la presencia de ulceración, hemorragia intraplaca, la presencia de cápsula fibrosa delgada, el contener un gran núcleo lipídico mayor al 50% del volumen total de la placa y otras características anatómo-patológicas, genéticas e inflamatorias.

Hasta el momento, algunos de los factores de riesgo clásicos relacionados con estenosis carotídea han sido la edad, la historia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, angor estable y coronariopatía. (3)

Diversos estudios se han encargado de relacionar algunos de estos factores de riesgo con características específicas de las placas, tanto imagenológicas como histológicas, y con genes involucrados en el proceso inflamatorio de la ateromatosis. Los resultados indicarían que la composición de la placa en sí misma, sería un excelente predictor de su posible ruptura a futuro.

Consideramos que un análisis prospectivo, que realice una comparación entre las características macroscópicas de las placas de ateroma de pacientes endarterectomizados y sus factores de riesgo cardiovascular, puede incentivar un nuevo enfoque para el conocimiento, detección y predicción a futuro del riesgo de presentar este tipo de eventos y en qué pacientes predominan las placas vulnerables, por su relación con accidentes cerebrovasculares.

La investigación se desarrolla en el contexto de un país que tiene a nivel epidemiológico la característica de presentar como principales causas de muerte, los sucesos cardiovasculares. Dicho antecedente no es menor, ya que el tema de análisis se enfoca en el estudio de una de sus principales causas a nivel vascular, como lo es la ateromatosis carotídea, con sus posibles manifestaciones sintomáticas ya referidas, el AIT y ACV. Resulta imprescindible el acercamiento a nuevos conocimientos que nos permitan comprender con mayor profundidad las características de esta enfermedad y sus complicaciones. Éstas, (ACV y AIT) son causa frecuente de consulta a nivel asistencial, generando repercusiones socio-económicas al individuo y a la sociedad. Recordemos que los accidentes cerebrovasculares (ACV) son una causa importante de morbi-

mortalidad a nivel mundial (4). Generan un gran impacto en la vida de los pacientes que sufren estos eventos, teniendo influencia a nivel social y económico. Sus secuelas pueden ser invalidez e incapacidad para el paciente impidiendo desempeñarse de manera autosuficiente una vez padecido un evento cerebrovascular; pudiendo llegar a requerir en muchos casos de apoyo económico por parte del estado, por ejemplo a través de pensiones y generar también dependencia de otras personas para el desarrollo de actividades cotidianas de la vida diaria. Además de los costos que insume la hospitalización de pacientes con esta problemática, y en algunos casos, la larga y difícil rehabilitación que esta conlleva.

Por los motivos expuestos, es importante investigar y aumentar nuestros conocimientos de esta patología, con el fin de prevenir y poder establecer nuevas posibilidades diagnósticas y de tratamiento para el manejo de esta enfermedad.

Con esta investigación se pretende hallar nuevos conocimientos sobre las características de las placas de aterosclerosis en nuestra muestra poblacional y relacionarlas con los principales factores de riesgo cardiovascular a manera de intentar evaluar la influencia de estos sobre las características de la placa. A su vez, se buscó establecer relaciones entre factores de riesgo cardiovasculares y las características de las placas que presentaban los pacientes del estudio.

Teniendo presentes los conceptos planteados en el apartado anterior, esta investigación tiene como finalidad principal, intentar encontrar una relación entre los factores de riesgo cardiovascular y las placas, en pacientes sintomáticos. Se buscó establecer nuevas conexiones a la luz de los hallazgos, que nos permitan conocer cuáles factores de riesgo se vinculan con estas placas y eventualmente con eventos cerebro-vasculares. Es fundamental seguir desarrollando nuevas líneas de investigación en base a dichos resultados, con el objetivo de buscar formas de prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores más importantes que influyen en esta patología vascular.

A modo de ejemplo, en la actualidad el grado de estenosis que la placa determina es el factor más relevante para determinar qué estrategia terapéutica se aplica a un paciente. Sin embargo, se reconoce que la vulnerabilidad de la placa, es una variable a investigar como alternativa para la toma de decisiones.

Estos hechos reflejan cómo a partir de investigaciones de este tipo, basadas en las características de las placas, se puede llegar a revelar nuevos conocimientos sobre las mismas y a partir de estos; elaborar consensos o acuerdos sobre el abordaje terapéutico más adecuado para pacientes con riesgo de eventos agudos, determinados por scores de riesgo que incluyan la vulnerabilidad de placa y otras variables y no exclusivamente por el grado de estenosis que la misma produce a nivel arterial.

La aterosclerosis es una enfermedad vinculada a procesos de tipo inflamatorio, que se desarrolla de manera crónica, y progresa en forma silenciosa durante las primeras décadas de la vida.

Esta enfermedad se basa principalmente en la ocurrencia de dos sucesos: “el establecimiento de inflamación parietal crónica y la distorsión del ingreso/egreso de lípidos a la pared arterial, con su progresiva acumulación”(5). Si bien se conoce el proceso por el cual la enfermedad aterosclerótica se desarrolla, falta aclarar muchos de los factores que generan que algunas placas desarrollen ciertas características que las diferencian de otras. (4)

Una de las localizaciones más frecuentes donde se desarrolla la enfermedad, es la bifurcación carotídea, generando tanto estenosis crónica como eventos agudos trombo-embólicos, con las consiguientes repercusiones a nivel cerebro-vascular.

La literatura clásica de esta patología, coincide en que las placas de ateroma consisten en placas con aumento del espesor en la capa íntima de la arteria, que presentan un núcleo lipídico y una cubierta fibrosa, y que además, pueden ser divididas en sus tres componentes principales: los lípidos, formando depósitos; las células, dentro de las cuales además de las endoteliales se destacan los macrófagos-células espumosas como componentes inflamatorios, y la matriz extracelular.

De este modo se forma un núcleo con lípidos (principalmente colesterol y ésteres de colesterol) y células espumosas (principalmente monocitos transformados en macrófagos con contenido lipídico en su interior), además de fibrina y otras proteínas plasmáticas. Por lo general en la periferia es común el hallazgo de neovascularización.

Estas placas pueden sufrir con el paso del tiempo diferentes sucesos que las engloban dentro de lo que llamamos “placas complicadas”; entre ellos se destacan la ulceración (que puede dejar expuesta sustancias con poder trombogénico), hemorragias, trombosis (que puede llegar a ocluir la luz del vaso) e incluso dilatación de la capa media.

Debe entenderse que actualmente se acepta que en el desarrollo de la enfermedad se encuentra involucrado un proceso inflamatorio de tipo crónico, que comienza con la lesión endotelial, crónica, aumentando su permeabilidad y volviéndolo más susceptible a la adhesión leucocitaria, aumentando así el paso de monocitos, leucocitos, plaquetas y lipoproteínas. De esta forma comienza la liberación de factores que inducen la migración de células lisas hacia la íntima, que se encargarán luego de generar matriz extracelular, aportando el componente fibrótico de las placas.

Un estudio de cohorte prospectivo de la Peripheral Vascular Surgery Society (6) ,analizó las características de placas de ateroma de pacientes sintomáticos y asintomáticos que tenían diagnóstico de estenosis carotídea, y llegó a la conclusión de que había relación entre las mismas

y las distintas manifestaciones clínicas cerebrovasculares, incluyendo el stroke y el AIT, y el paciente que se mantiene asintomático. En el mismo, se encontró que “los pacientes con amaurosis fugaz y asintomáticos tienen similares características de placas” (6) distintas a los que presentaban eventos córticos sub-corticales.

Los pacientes con amaurosis fugaz y asintomáticos tienen placas con mayor contenido fibroso en comparación a los pacientes con stroke y AIT, así como el predominio de ciertos factores proinflamatorios como la IL-8.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

Se planteó como objetivo general del trabajo, el asociar factores de riesgo cardiovascular conocidos en individuos operados de endarterectomía carotídea, por estenosis carotídea sintomática, con las características morfológicas, geométricas y de composición de dichas placas ateroscleróticas. Se buscó hallar vinculaciones que permitan a futuro relacionar diferentes factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, presencia de diabetes, hiperlipidemia, tabaquismo y sexo) y el modo de presentación sintomática con las características de las placas.

Nuestra hipótesis es que encontraremos una relación entre la presencia de las diferentes características morfológicas de las placas y los siguientes factores de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus, tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión arterial, el sexo y el modo de presentación.

Objetivos específicos:

Como objetivos específicos del trabajo, se plantearon los siguientes:

-Determinar cuáles factores de riesgo cardiovascular presentan mayor asociación con el concepto de “placas vulnerables”.

-Crear un estudio que sirva como precedente y punto de partida para futuras investigaciones relacionadas con la materia. Especialmente en nuestro medio, donde no existe gran abundancia de estos estudios en contraposición a la gran prevalencia de esta patología, y a la repercusión en la morbi-mortalidad del paciente y a nivel socio-económico.

METODOLOGÍA:

Las variables que se evaluaron fueron las características morfológicas de las placas de ateroma, su composición y geometría. Las cuales se compararon con los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes que fueron previamente endarterectomizados.

Se realizó un estudio observacional, de tipo descriptivo y prospectivo. Se utilizó la base de datos “EGSV” (realizada en el Centro Cardiovascular Universitario). Se definió una muestra de conveniencia de pacientes, que cumplieron como criterio de inclusión el haberse realizado una endarterectomía carotídea, por presentar estenosis carotídea sintomática, en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Hospital Central de las FFAA, Asociación Española, Sanatorio Mautone y/u Hospital Maciel; centros asistenciales en los cuales trabaja el equipo de cirugía de la Cátedra de Angiología y Cirugía Vascular, a cargo del Prof. Dr. Alejandro Esperón.

De dicha base de información, se compararon los resultados de dos grupos de variables: factores de riesgo cardiovascular (incluyendo diabetes, tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia y sexo), presentación sintomática y las características de las placas de ateroma carotídeas (presencia o no de ulceraciones, presencia o no de hemorragia intraplaca, porcentaje de estenosis y predominio del componente cálcico). Se consideró en la categoría de diabéticos a aquellos pacientes que hayan presentado sintomatología diabética positiva (poliaquiuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso) acompañada de un registro de glicemia aislada de más de 200 mg/dL, aquellos con 2 registros de glicemia en ayunas mayores o iguales a 126 mg/dL, o con una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) mayor a 200 mg/dL; a las dos horas de ingerir 75 gramos de glucosa diluido en 300 cc. de H₂O (7). A su vez, se realizó la subdivisión en no diabéticos, diabéticos tipo I y diabéticos tipo II. Como hipertensos fueron tomados los pacientes que presentaron previo al estudio o durante el mismo, cifras de presión arterial sistólica y/o diastólica braquial mayor o iguales a 140/90mmHg (8). Se subdividieron en no hipertensos e hipertensos.

En la categoría de tabaquismo, se agrupó a los pacientes con el siguiente criterio: aquellos que no hubiesen fumado en ninguna oportunidad o estuviesen en abstinencia total mayor a los últimos 10 años, aquellos no fumadores en abstinencia desde hace menos de 10 años, los actuales fumadores de menos de una cajilla de 20 cigarrillos/día y los fumadores actuales de más de una cajilla de 20 cigarrillos/día. Para el análisis estadístico de los datos, se tomó en conjunto a los actualmente fumadores por un lado, y a los actualmente no fumadores por otro.

Se consideró como pacientes con hiperlipidemia a aquellos que presentaron valores de colesterol total mayores a 193mg/dl, colesterol HDL menor a 39mg/dl en pacientes de sexo masculino y menor a 46mg/dl en pacientes de sexo femenino, colesterol LDL mayor a 116mg/dl y/o valores de triglicéridos mayores a 149mg/dl (9).

En la variable sexo, se dividió a los pacientes según su sexo masculino o femenino, y en la variable presentación, se los dividió acorde al modo de presentación de su sintomatología, correspondiéndose esta a un accidente isquémico transitorio o a un accidente cerebrovascular.

Para la realización de la investigación, se contó con la aprobación del Comité de Ética para Proyectos de Investigación, de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República.

Los datos, fueron procesados utilizando el programa informático SPSS de IBM versión 23.0. Para el análisis estadístico entre las diferentes variables cualitativas, se utilizó el Test de Chi cuadrado. Cuando en alguno de los grupos evaluados en las tablas de contingencia el número de individuos fue menor o igual a 5, se utilizó el Test exacto de Fisher para analizar la vinculación entre las variables.

Una vez realizado el análisis de los datos, se vinculó los diferentes factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ateromatosis carotídea sintomática con las características particulares de las placas. Se empleó un test de significancia de dos colas, y se adoptó un valor de $p < 0,05$ para considerar la significancia estadística.

RESULTADOS:

ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRESENTACIÓN CLÍNICA:

A continuación se expone el análisis entre características seleccionadas de las placas de ateroma y el modo de presentación clínico, haya sido este un accidente cerebro-vascular o un accidente isquémico transitorio.

Existen estudios que han demostrado una relación estadísticamente significativa entre las características histológicas de las placas ateroscleróticas y el modo de presentación, con una tendencia que indicaría un predominio de aquellas características necesarias para considerar una placa estable cuando la presentación es en forma de accidente isquémico transitorio (como por ejemplo eventos transitorios de afección ocular tales como amaurosis fugaz) y de aquellas que hacen considerar a la placa inestable cuando la sintomatología se corresponde con eventos de isquemia cerebral. (“El único estudio previo que comparó las características histológicas de placas de pacientes con eventos isquémicos oculares versus eventos isquémicos cerebrales sugirió que los pacientes con eventos oculares tendrían placas más estables”) (10).

Al contrastar el modo de presentación de la aterosclerosis carotídea con el porcentaje de estenosis, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,64$).

Asociación entre grado de estenosis y presentación clínica		
	ACV	AIT
Estenosis		
60-80 %	3	2
>80 %	8	10

Como se observa en la tabla adjunta, en el estudio, se registraron 5 pacientes con estenosis entre 60 y 80%, de los cuales 3 se presentaron con ACV y 2 con AIT. Del mismo modo, hubo 18 pacientes con porcentaje de estenosis mayor al 80%, de los cuales, 10 se presentaron con accidente isquémico transitorio, y 8 con accidente cerebro vascular. Acorde a diferentes estudios, la estenosis de arterias carótidas ha demostrado ser, no solo más frecuente, sino también más severa (definida en diferentes series según el grado de estenosis ocasionado sea mayor al 75 u 80% de la luz arterial) en los pacientes con aterosclerosis sintomática frente a los enfermos asintomáticos. “Se encontró que la estenosis carotídea era más frecuente y más grave en pacientes con enfermedad cerebrovascular sintomática que en pacientes asintomáticos” (11).

Incluso ha sido demostrado que a mayor severidad (mayor grado) de estenosis, mayor es la incidencia de infartos cerebrales ipsilaterales a la estenosis, “infartos cerebrales ipsilaterales a la estenosis carotídea se encontraron en el 10% de los pacientes con estenosis leve (35-50%), 17% con estenosis moderada (50-75%) y el 30% con estenosis severa (> 75%), en consecuencia, cuanto mayor es la estenosis carotídea, mayor es la incidencia de infarto cerebral ipsilateral” (11).

Asociación entre ulceración y presentación clínica		
	ACV	AIT
Ulcerada		
No	5	6
Si	6	6

En cuanto a la existencia de relación entre la presencia de lesión aterosclerótica ulcerada y el modo de presentación, hubo 11 pacientes con lesión no ulcerada, de los cuales 6 se presentaron con accidente isquémico transitorio y 5 con accidente cerebro vascular. De los 12 pacientes que presentaron lesión ulcerada, hubo igualdad en el número de casos que se presentaron con accidente isquémico transitorio y con accidente cerebro-vascular (6 casos para cada grupo). Por lo tanto, y mediante el análisis estadístico correspondiente, encontramos que no hay diferencia significativa que nos permita concluir sobre la existencia de relación entre la lesión ulcerada y el modo de presentación ($p= 1,0$).

La presencia de lesión aterosclerótica ulcerada, puede considerarse un marcador que indique ruptura previa de la placa, e incluso (aunque no se refleje en nuestro análisis), también un predictor de riesgo de presentar accidente cerebro-vascular isquémico, independientemente del grado de estenosis. “La ulceración de la placa carotídea aterosclerótica se considera un marcador de rotura previa de placa y un influyente predictor del accidente cerebrovascular isquémico además del grado de estenosis” (12).

Específicamente, se ha encontrado relación entre la ulceración de placas ateroscleróticas carotídeas y los infartos no lacunares, cuando se los compara con la ulceración en placas en pacientes con infartos lacunares. “La ulceración de la placa aterosclerótica carotídea sintomática está fuertemente relacionada con eventos isquémicos no lacunares en comparación con los eventos isquémicos lacunares, independientemente de la gravedad de la estenosis” (12).

Asociación entre hemorragia intraplaca y presentación clínica		
	ACV	AIT
Hemorragia		
Si	3	2
No	8	10

Se registraron 5 pacientes con hemorragia intraplaca. De estos 5, 3 se expresaron en forma de accidente cerebro vascular y 2 en forma de accidente isquémico transitorio. Los restantes pacientes que no presentaron hemorragia intraplaca (18 casos), 8 se manifestaron como accidente cerebro vascular y 10 como accidente isquémico transitorio. Acorde al análisis estadístico realizado, podemos concluir que en nuestro trabajo no se halló relación que permita concluir en favor de la dependencia entre la presencia de hemorragia intraplaca y el modo de presentación en particular ($p=0,64$).

Si bien no queda claro en nuestro estudio que exista una tendencia en la relación entre hemorragia intraplaca y el modo de presentación, se ha demostrado que la hemorragia intra-placa contribuye en forma significativa al aumento de tamaño de la placa, y al grado de estenosis “Además, la hemorragia intra-placa ha demostrado incrementar en forma rápida el tamaño de la placa y el grado de estenosis” (13) y la frecuencia de ruptura.

Asociación entre placa cálcica y presentación clínica		
	ACV	AIT
Cálcica		
si	6	8
No	5	4

De los 23 pacientes incluidos en el estudio, 14 presentaron placa cálcica, y 9 placas no cálcicas. No se halló relación significativa de dependencia entre la presencia de placa cálcica o no y la forma de manifestación sintomática de la enfermedad ($p= 0,68$) (de los 14 pacientes que se presentaron con placa cálcica, 6 lo hicieron mediante un accidente cerebro vascular y 8 mediante

un accidente isquémico transitorio. De los 9 pacientes con placas no cálcicas, 5 presentaron accidente cerebro vascular y 4 presentaron accidente isquémico transitorio).

Ciertos estudios parecen indicar que a mayor componente cálcico en la placa aterosclerótica, ésta adquiera en cierta forma mayor estabilidad, siendo más común encontrar placas menos calcificadas en pacientes que presentan eventos cerebrales, y más calcificadas en pacientes con eventos oculares transitorios (como amaurosis fugaz). “ La presencia de trombo luminal, la tinción intensa de macrófagos, la alta densidad de micro vasos, la inestabilidad de placa y una menor prevalencia de contenido fibroso se correlacionaron significativamente con el riesgo predicho de accidente cerebrovascular. La presencia de un gran núcleo lipídico se correlacionó débilmente con el riesgo de accidente cerebrovascular, mientras que la calcificación y la hemorragia intraplaca no” (14).

ANALISIS DE LA VARIABLE SEXOS

A continuación, intentaremos analizar, si existe o no, diferencia entre los sexos masculino y femenino, en relación con las diferentes características de las placas de ateroma de las arterias carótidas de los pacientes endarterectomizados por el equipo.

Para analizar lo acontecido, vamos a comentar cada variable comparando al sexo masculino versus el sexo femenino, en forma individual.

Asociación entre grado de estenosis y sexo		
	Sexo	
Estenosis	Masculino	Femenino
60-80 %	4	1
>80 %	12	6

Para la variable grado de estenosis, se observaron 23 pacientes, de los cuales 16 fueron hombres y 7 fueron mujeres. Para ambos rangos de grado de estenosis, la relación fue ampliamente mayor para un grado de estenosis >80% (hombres, 12 de los 16 estudiados y mujeres, 6 de las 7 estudiadas). De todos modos, no podemos concluir que haya algún tipo de tendencia hacia una obstrucción mayor al 80% de la arteria carótida independientemente del sexo ($p=1.0$). Los síntomas se presentan principalmente con grado de estenosis mayor al 80%; y nuestros pacientes fueron todos sintomáticos (ACV o AIT), es por esto que vemos como la mayoría se

encontraron dentro de este grado de estenosis carotídea. Si bien se podrían hallar pacientes con síntomas con una obstrucción carotídea entre el 60% y el 80%, muchos de estos serán asintomáticos. “Una estenosis de un 70% aún se suele asociar con un flujo cerebral normal que se mantiene gracias al aumento de la velocidad de flujo tanto en sístole como durante la diástole y, por tanto, el estudio ultrasonográfico transcraneal debería ser normal” (15).

Asociación entre ulceración y sexo		
	Sexo	
Ulcerada	Masculino	Femenino
No	7	4
Si	9	3

Para la variable úlcera, se evaluó presencia y ausencia, intentando relacionar esto, con el hecho de ser hombre o mujer. La ulceración de una placa de ateroma, es un evento, que le brinda a la placa, la capacidad de ser inestable (placa complicada), con elevada probabilidad de provocar ACV. Así se menciona en el consenso de estenosis carotídea realizado en Argentina, el 13 de marzo de 2006, que refiere que “Las variables de alto riesgo para ACV fueron síntomas hemisféricos, obstrucción carotídea izquierda, oclusión carotídea contralateral, presencia de lesión tomográfica isquémica y placa carotídea ulcerada o irregular”(16).

Para nuestros pacientes, podemos ver que en hombres, 9 de los 16 observados no presentaron ulceración; en las mujeres, de las 7 observadas, 3 no presentaron ulceración y las 4 restantes sí tuvieron placas ulceradas.

De todos modos, no podemos sacar conclusiones, ya que las relaciones entre la presencia y la ausencia de úlcera en una placa de ateroma, tanto en hombres como en mujeres, no fue estadísticamente significativa ($p=0.67$).

Asociación entre hemorragia intraplaca y sexo		
	Sexo	
Hemorragia	Masculino	Femenino
Si	2	3
No	14	4

Analizaremos la variable que nos muestra la presencia o ausencia de hemorragia intraplaca. Debemos mencionar que la hemorragia intraplaca se asocia con presentar ACV o AIT. “Estudios previos han demostrado que núcleos necróticos ricos en lípidos, la hemorragia intraplaca, y la

presencia de tapón fibroso delgado o roto, en arterias carótidas sintomáticas o asintomáticas, con 30% a 99% de estenosis, fueron asociadas con eventos cerebrovasculares en la población Europea y de América del Norte” (17).

Vimos cierta inclinación en el sexo masculino hacia la ausencia de hemorragia intraplaca, ya que de los 16 hombres que evaluamos, 14 se presentaron sin sangrado. No podemos decir lo mismo para las mujeres, ya que de las 7 evaluadas, 4 tuvieron ausencia de hemorragia y las 3 restantes presentaron hemorragia intraplaca. De todas formas, esta tendencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.14$), motivo por el cual no podemos concluir.

Estudios han mostrado una tendencia inversa a lo observado en nuestro análisis, en ellos se ve que “Los hombres tienen mayores probabilidades, por edad, de presentar en la resonancia magnética, hemorragia intraplaca carotídea, en comparación con las mujeres”(18).

Asociación entre placa cálcica y sexo		
	Sexo	
Cálcica	Masculino	Femenino
si	8	6
no	8	1

Para la variable que nos habla sobre si la composición de la placa era cálcica o no cálcica, a pesar de que no podemos sacar conclusiones ($p=0.17$), vimos que para el sexo masculino no hubo diferencias, ya que 8 pacientes tuvieron placas cálcicas y 8 pacientes tuvieron placas no cálcicas. En el caso del sexo femenino, pudimos apreciar una diferencia estadísticamente no significativa en cuanto a la composición cálcica o no cálcica de las placas, dado que de las 7 mujeres analizadas en nuestro estudio, 6 fueron las que presentaron placas cálcicas; esto nos lleva a pensar que en personas con placas de ateroma carotídea, ser mujer podría predisponer a que dicha placa sea de composición cálcica.

Las placas de ateroma que poseen cierto nivel de composición cálcica, se asocian inversa y significativamente con el desarrollo de ACV o AIT,(19) lo que ubicaría a estas placas, como protectoras frente al desarrollo de estos eventos adversos a futuro.

Esta línea de pensamiento es coherente, ya que los hombres son más propensos a desarrollar ACV o AIT que las mujeres. Esto se enuncia en un trabajo de la National Institute of Neurological Disorders and Stroke, que dice que “El género o sexo de la persona también contribuyen al factor

de riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular. Los hombres tienen un mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular...”(20).

ANÁLISIS DE LA VARIABLE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

A continuación se exponen las características de las placas de ateroma en comparación con pacientes que no eran hipertensos y aquellos que sí lo eran.

La HTA ha sido señalada como el factor de riesgo más importante en la generación de eventos cerebrovasculares isquémicos (21) .

Se ha relacionado la HTA con un incremento significativo en el riesgo de ACV, de modo que “el riesgo relativo de ACV es multiplicado por 4 en pacientes hipertensos con valores de presión arterial superiores a 160/90 mmHg”. Muchos trabajos han concluido que el tratamiento de la HTA en pacientes mayores de 60 años puede llegar a reducir en un 36% el riesgo de ACV, por lo que el tratamiento de la HTA se puede considerar como la estrategia más importante para la prevención del ACV (22). Luego de la edad la HTA es el factor de riesgo más importante para producir lesiones de la sustancia blanca en ACV. El tratamiento de la HTA cambia el pronóstico de la enfermedad arterial periférica, logrando reducir la mortalidad por enfermedad cardiovascular. No se conoce con exactitud el modo en el que la HTA afecta el proceso de aterosclerosis, favoreciendo la formación de placas de ateroma. “Una de las correlaciones más fuertes entre la presión arterial y la aterosclerosis es la perturbación en el sistema renina-angiotensina”. Por este, motivo, es considerado un blanco en el tratamiento farmacológico. “... la inhibición farmacológica del sistema renina angiotensina reduce el desarrollo de la aterosclerosis independientemente de la reducción de la presión arterial”(23). La incidencia de un ACV se ve incrementada en pacientes que han padecido un AIT previo y son hipertensos. De los 23 pacientes incluidos en el estudio, 20 habían sido diagnosticados con HTA y los 3 restantes no presentaron HTA.

Asociación entre grado de estenosis e hipertensión arterial		
	Hipertensión	
Estenosis	NO	SI
60-80 %	1	4
>80 %	2	16

Al evaluar el porcentaje de estenosis con las cifras de PA podemos observar diferentes datos. Los pacientes que presentaron una estenosis entre el 60-80% fueron 5 de los cuales 1 no era hipertenso y 4 sí lo eran. Los restantes 18 pacientes padecían un grado de estenosis mayor al 80%; de los cuales 2 no eran hipertensos y los restantes 16 tuvieron cifras de hipertensión arterial. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,54$).

Asociación entre ulceración e hipertensión arterial		
	Hipertensión	
Ulcerada	No	SI
No	3	8
Si	0	12

En esta tabla se comparó la presencia de ulceración en la placa de ateroma con HTA donde se observó que los 3 pacientes que no eran hipertensos no presentaron ulceración. De los pacientes hipertensos, 8 no presentaron placa ulcerada y 12 pacientes sí presentaron ulceración en la placa. En el análisis de estas variables, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,09$).

Asociación entre hemorragia intraplaca e hipertensión arterial		
	HIPERTENSIÓN	
Hemorragia	NO	SI
Si	1	4
No	2	16

En esta tabla se comparó la HTA con la hemorragia intraplaca. Se pudo observar que de los 3 pacientes sin HTA solo 1 presentó hemorragia intraplaca. De los pacientes con HTA, 4 presentaron hemorragia intraplaca y 16 pacientes no. No hubo asociación estadísticamente significativa ($p=0,54$), entre hipertensos y no hipertensos en cuanto a la presencia de hemorragia intraplaca.

Asociación entre placa cálcica e hipertensión arterial		
	Hipertensión	
Cálcica	No	SI
SI	0	14
NO	3	6

En esta tabla se evaluó el componente cálcico en pacientes con HTA. En los 3 pacientes que no presentaron HTA no hubo componente cálcico. De los pacientes con HTA 14 presentaron placa con componente cálcico y 6 pacientes no. En esta asociación de variables, se halló evidencia estadística suficiente como para concluir que existe asociación entre la variable hipertensión y la presencia de placa cálcica ($p=0,04$). En contraposición otros estudios han mostrado que “un nivel alto de calcificación de la placa carotídea no está necesariamente asociada con menor vulnerabilidad, la incidencia de síntomas neurológicos preoperatorios y complicaciones histológicas es similar en pacientes con y sin calcificación extensa de la placa carotídea” (24).

ANÁLISIS DE LA VARIABLE DIABETES:

En el presente estudio se clasifica a los pacientes con diabetes mellitus en tres categorías distintas, y se los compara con las características macroscópicas de las placas.

Las tres categorías consideradas fueron: pacientes que no presentan diabetes mellitus (No DM), pacientes con diabetes mellitus tipo I (DMI) y con diabetes mellitus tipo II (DMII), en esta investigación corresponde a 14 pacientes No DM, 1 paciente DMI y 7 pacientes DMII.

Se comparó esta enfermedad crónica no transmisible con distintas características de la placa arterial: el grado de estenosis arterial, presencia de ulceración, presencia de hemorragia y trombosis intraluminal, y si es cálcica o no.

“La diabetes confiere en sí misma un riesgo aumentado para la enfermedad cardiovascular.”(25) Esta enfermedad se encuentra relacionada con la aterosclerosis. “La diabetes es una enfermedad con elevada morbimortalidad. Una aterosclerosis agresiva y gran carga trombótica contribuyen a este proceso. La disfunción endotelial por la hiperglucemia y factores de riesgo asociados acentúan el desarrollo de aterosclerosis, y predispone a mayor carga trombótica.” (26).

La principal complicación en los pacientes diabéticos es de origen cardiovascular. “La diabetes mellitus es una condición que duplica el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica para cualquier territorio... un 50% de quienes padecen coronariopatía manifiesta son diabéticos y fallecerán por complicaciones macrovasculares”(27) .

Asociación entre grado de estenosis y diabetes			
Estenosis	No DM	DMI	DMII
60-80 %	3	0	2
>80 %	11	1	5

Se comparó en la tabla anterior la variable estenosis con los grupos de pacientes diabéticos. De los pacientes No DM, 11 de los 14 comparados presentaron una estenosis mayor al 80%. En los grupos con DM se observó un comportamiento similar, en los DMI la única placa estudiada presentó una estenosis mayor al 80% y en los DMII 5 de 7 pacientes presentaron también una estenosis mayor al 80%. En suma tanto los pacientes diabéticos como los no diabéticos presentaron en su mayoría un grado de estenosis avanzado (>80 %). No podemos concluir que la variable estenosis varíe en función de la enfermedad diabética (p=0.80). Sin embargo, en otros estudios con mayor número de pacientes con DMII ha sido demostrada la relación entre el grado de estenosis y las enfermedades cardiovasculares.

Asociación entre ulceración y diabetes			
Ulcerada	No DM	DMI	DMII
No	5	0	5
Sí	9	1	2

Para la variable de placa ulcerada en los pacientes No DM la placa se encontró ulcerada en 9 de los 14 pacientes. En el paciente con DMI la placa se encontró ulcerada, mientras que en los pacientes con DMII 5 de los 7 pacientes no presentaron la variable a comparar. No podemos concluir que existe relación estadísticamente significativa entre la presencia de placas ulceradas y la diabetes mellitus ($p=0.19$).

Asociación entre hemorragia intraplaca y diabetes			
Hemorragia	No DM	DMI	DMII
Sí	3	0	2
No	11	1	5

En cuanto a la variable hemorragia se observó un comportamiento similar en los tres grupos, donde la ausencia de hemorragia en la placa fue la predominante. En el grupo donde la ausencia fue más notoria fue en el grupo de los pacientes No DM donde 11 de los 14 pacientes no presentaron la variable considerada. No podemos concluir ($p=0.80$).

Asociación entre placa cálcica y diabetes			
Cálcica	No DM	DMI	DMII
Sí	9	1	3
No	5	0	4

En cuanto a la variable cálcica en el grupo de los No DM hubo una presencia de 9 placas cálcicas entre las 14 estudiadas. El único paciente con DMI presentó la variable. En el grupo de DMII la ausencia de la variable resultó mayor; donde 4 de un total 7 placas no presentaron una placa calcificada ($p=0.44$).

A pesar de que no pudimos concluir, se sabe que “las calcificaciones de placa carotídea predicen eventos adversos cardiovasculares importantes (MACE)”(28).

ANÁLISIS DE LA VARIABLE HIPERLIPIDEMIA

Se estudiaron las relaciones que se observaron entre las diferentes características de las placas carotídeas y la presencia o no de hiperlipidemia.

Asociación entre grado de estenosis e hiperlipidemia		
	HIPERLIPIDEMIA	
Estenosis	NO	SI
60-80 %	1	4
>80 %	6	12

En nuestro estudio, de los 16 pacientes que tenían hiperlipidemia, 12 presentaban placas estenosantes mayores a un 80% y 4 presentaban estenosis menor a 80%. Se evidencia que de los 16 pacientes estudiados con hiperlipidemia, 11 presentaban placas ulceradas. No se pudo concluir que exista asociación significativa entre estas variables. ($p=1,00$).

Asociación entre ulceración e hiperlipidemia		
	HIPERLIPIDEMIA	
Ulcerada	NO	SI
No	6	5
Si	1	11

De los 16 pacientes con hiperlipidemia participantes del estudio, 5 presentaron placa no ulcerada mientras que 11 presentaron placa ulcerada. De los pacientes sin hiperlipidemia, 6 presentaron placa no ulcerada y 1 placa ulcerada. Aquí se pudo concluir que existe evidencia estadísticamente significativa para afirmar que en nuestro estudio, se vio asociación entre las variables hiperlipidemia y placas ulceradas ($p=0,027$).

Se vio que hay estudios que han demostrado que alteraciones del colesterol (más específicamente niveles bajos de colesterol HDL y una relación de colesterol sérico total y colesterol HDL mayor a 5) han sido relacionadas con la presencia de placas de ateroma con capa delgada (elemento que constituye uno de los factores de riesgo, al contribuir a la categorización de la placa como placa vulnerable)(29).

Asociación entre hemorragia intraplaca e hiperlipidemia		
	HIPERLIPIDEMIA	
Hemorragia	NO	SI
Si	1	4
No	6	12

Según los datos del estudio, la hiperlipidemia tampoco se relacionó en forma estadísticamente significativa con hemorragia de la placa ($p=1,00$), de los 23 pacientes estudiados, 18 no presentaron hemorragia.

Asociación entre placa cálcica e hiperlipidemia		
	HIPERLIPIDEMIA	
Cálcica	NO	SI
Si	2	12
No	5	4

Otra característica estudiada fue la presencia de calcio en las placas. Aquí no se halló evidencia estadísticamente significativa que oriente sobre la asociación entre la presencia de hiperlipidemia y la presencia de placas cálcicas ($p=0,06$), aunque podría marcarse una tendencia.

La hiperlipidemia, es decir el aumento en los valores del colesterol, se ha observado a partir de muchos estudios que tiene un papel determinante en la génesis de las placas de ateromas. De hecho, como se menciona en el marco teórico de este trabajo, para el desarrollo de la aterosclerosis es necesario que haya niveles de colesterol alto junto a un proceso inflamatorio para la formación de placas de ateroma.

ANÁLISIS DE LA VARIABLE TABAQUISMO

De los 23 pacientes del estudio, 7 eran fumadores, todo ellos de menos de una cajilla día.

16 pacientes eran no fumadores, de los cuales 7 habían fumado en los últimos 10 años pero no actualmente, y 9 habían fumado antes de los últimos 10 años.

Según un estudio “la presencia de placas se asocia de forma directa con la edad, el sexo varón, el tabaquismo, el antecedente de hipertensión arterial y de diabetes, el consumo de estatinas y la presión arterial sistólica, y de forma inversa con la presión arterial diastólica”(30)

Asociación entre grado de estenosis y tabaquismo		
	Tabaquismo	
Estenosis	No	SÍ
60-80 %	4	1
>80 %	12	6

Al analizar la tabla, y comparar el tabaquismo con el grado de estenosis, encontramos que de los 16 pacientes no fumadores, 12 tenían placas con estenosis mayores a 80 %. 4 tenía placas de entre 60-80 % de estenosis. De los 7 pacientes fumadores, 6 tenían estenosis mayor al 80 % y uno entre 60-80%. Al realizar el análisis estadístico no encontramos diferencias significativas ($p=1,00$).

Asociación entre ulceración y tabaquismo		
	TABAQUISMO	
Ulcerada	NO	SI
no	9	2
si	7	5

Cuando analizamos la ulceración de las placas, de los 16 pacientes no fumadores, 7 tenían placas ulceradas, y 9 no ulceradas.

Al ver el total de los pacientes tabaquistas, de los 7, 5 tenían placas ulceradas y 2 no ulceradas.

Tampoco encontramos diferencias significativas en el análisis ($p=0,37$).

Asociación entre hemorragia intraplaca y tabaquismo		
	TABAQUISMO	
Hemorragia	NO	SI
si	4	1
no	12	6

En cuanto a las placas hemorrágicas, vemos que de los 16 pacientes no fumadores, 12 no tenían placas hemorrágicas, mientras que 4 tenían placas hemorrágicas.

De los 7 fumadores, 6 tenían placas no hemorrágicas, mientras que sólo 1 tenía placa hemorrágica.

Al realizar el análisis estadístico no encontramos diferencias significativas ($p=1,00$).

Algunos estudios reportan la relación de la hemorragia intraplaca como un factor de inestabilidad de la misma. “Se mostró que la hemorragia intraplaca se asocia con una mayor ruptura de la superficie de la misma (ulceración de placa y/o fisura de la capa fibrosa) en pacientes con estenosis menor a 70 %”(31).

Asociación entre placa cálcica y tabaquismo		
	TABAQUISMO	
Cálcica	NO	SI
si	10	4
no	6	3

En cuanto a la calcificación de las placas, entre los no fumadores, 10 tenían placas cálcicas.

De los 7 fumadores, 4 tenían placa cálcica, y 3 no. Al realizar el análisis estadístico no encontramos diferencias significativas ($p=1,00$).

Un estudio reciente relacionó la neovascularización y calcificación de las placas con complicaciones de las mismas y con sintomatología, y mostró que en aquellos pacientes con placas calcificadas había menor incidencia de sintomatología (32).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Encontramos en nuestro estudio, asociación estadísticamente significativa entre la hiperlipidemia y la presencia de placas ulceradas, lo que nos permite de alguna manera considerar a la hiperlipidemia no únicamente como un factor desencadenante de la génesis de la placa, sino también como un factor desencadenante de complicaciones como la ulceración, que como fue mencionado, existe evidencia que relaciona la presencia de úlcera con los eventos neurológicos agudos. Del mismo modo, en el análisis de las placas cálcicas, se halló relación significativa con la hipertensión arterial. Esta asociación, es contradictoria dado que sabemos que la hipertensión, es uno de los factores de riesgo con mayor peso específico como predictor de complicaciones de placa, mientras que la calcificación nos habla de un tejido cicatrizal y de una placa más estable. Pensamos que esto pueda deberse al estado evolutivo de la placa, donde el shear-stress producido por la hipertensión arterial pueda haber desencadenado procesos cicatrizales crónicos que deriven en la calcificación.

No logramos encontrar relaciones estadísticamente significativas en el resto de las variables estudiadas, por lo que salvo para las relaciones ya descritas entre hipertensión y placa cálcica e hiperlipidemia y placa ulcerada, no nos es posible rechazar la hipótesis nula.

Esto se puede deber a la falta de potencia del trabajo, producto de un muestreo pequeño de 23 pacientes que son los que se pudieron analizar durante los seis meses de trabajo.

Debido a que la base de datos seguirá ingresando pacientes, nos proponemos continuar investigando para poder tomar resultados con un nivel de significación superior al trabajado.

Estamos convencidos de la importancia de que se siga estudiando en esta dirección por la frecuencia y relevancia de la patología carotídea y sus consecuencias en la población, estando en la base de una de las principales causas de morbimortalidad cardiovascular como lo es el ACV; y porque actualmente se tiene una baja predicción de qué pacientes tendrán eventos agudos de placa en relación a las características de las mismas y a sus factores de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Postoperative determination of the degree of carotid artery stenosis. 2013;
2. Curto S, Prats O, Zelarayan M. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares . Uruguay , 2009. Rev Urug Cardiol. 2011;26:189–96.
3. Xiong X-D, Xiong W-D, Xiong S-S, Chen G-H. Research Progress on the Risk Factors and Outcomes of Human Carotid Atherosclerotic Plaques. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2017;130(6):722–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303857> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5358424>
4. Médicas C. (vulnerabilidad) de placas ateroscleróticas carotideas y femorales mediante histología virtual. 2016;
5. Bia D, Galli C, Zócalo Y, Valtuille R, Wray S, Armentano R, et al. Hemodialysis Decreases the Etiologically-Related Early Vascular Aging Observed in End-Stage Renal Disease: A 5-Year Follow-Up Study. Blood Purif. 2017;43(1–3):18–30.
6. Verhoeven B, Hellings WE, Moll FL, De Vries JP, De Kleijn DP V, De Bruin P, et al. Carotid atherosclerotic plaques in patients with transient ischemic attacks and stroke have unstable characteristics compared with plaques in asymptomatic and amaurosis fugax patients. J Vasc Surg. 2005;42(6):1075–81.
7. American Diabetes Association (ADA). Standard of medical care in diabetes - 2017. Diabetes Care. 2017;40 (sup 1)(January):s4–128.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159–219.
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999–3058.
10. Howard DPJ, Van Lammeren GW, Redgrave JN, Moll FL, De Vries JPPM, De Kleijn DP V, et al. Histological features of carotid plaque in patients with ocular ischemia versus cerebral events. Stroke. 2013;44(3):734–9.
11. El-Barghouty N, Nicolaidis A, Bahal V, Geroulakos G, Androulakis A. The identification of the high risk carotid plaque. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1996;11:470–8.

12. Homburg PJ, Rozie S, Van Gils MJ, Jansen T, De Weert TT, Dippel DWJ, et al. Atherosclerotic plaque ulceration in the symptomatic internal carotid artery is associated with nonlacunar ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41(6):1151–6.
13. Scott McNally J, McLaughlin MS, Hinckley PJ, Treiman SM, Stoddard GJ, Parker DL, et al. Intraluminal thrombus, intraplaque hemorrhage, plaque thickness, and current smoking optimally predict carotid stroke. *Stroke*. 2015;46(1):84–90.
14. Howard DPJ, Van Lammeren GW, Rothwell PM, Redgrave JN, Moll FL, De Vries JPPM, et al. Symptomatic carotid atherosclerotic disease: Correlations between plaque composition and ipsilateral stroke risk. *Stroke*. 2015;46(1):182–9.
15. Serena J, Irimia P, Calleja S, Blanco M, Vivancos J, Ayo-Martín O. Cuantificación ultrasonográfica de la estenosis carotídea: Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurosonología. Vol. 28, *Neurología*. 2013. p. 435–42.
16. Cardiología SA de. Consenso de Estenosis Carotídea. *Rev Argentina Cardiol*. 2006;74(2):160–74.
17. Zhao X, Hippe DS, Li R, Canton GM, Sui B, Song Y, et al. Prevalence and Characteristics of Carotid Artery High-Risk Atherosclerotic Plaques in Chinese Patients With Cerebrovascular Symptoms: A Chinese Atherosclerosis Risk Evaluation II Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017;6(8):e005831. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/JAHA.117.005831>
18. Singh N, Moody AR, Zhang B, Kaminski I, Kapur K, Chiu S, et al. Age-Specific Sex Differences in Magnetic Resonance Imaging-Depicted Carotid Intraplaque Hemorrhage. *Stroke*. 2017;48(8):2129–35.
19. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, et al. Calcium Density of Coronary Artery Plaque and Risk of Incident Cardiovascular Events. *JAMA*. 2014;311(3):271.
20. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Accidente cerebrovascular: Esperanza en la investigación : National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. National Institutes of Health. 2015. Available from: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/accidente_cerebrovascular.htm
21. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Granma. JAG, Pérez JMG, Sánchez MLB. *Multimed*. [Internet]. Vol. 17, *MULTIMED Revista Médica Granma*. Departamento Editorial, Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Granma; 2016 [cited 2017 Oct 12]. Available from:

<http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/310/427>

22. Waisman J. - Tratamiento de la hipertension arterial. Nuevas tendencias [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from:
<http://www.fac.org.ar/revista/99v28n1/waisman/waisman.htm>
23. León, LR, Labropoulos N. Rutherford's Vascular Surgery. Rutherford's Vascular Surgery. 2010. 265-284 p.
24. Pini R, Faggioli G, Fittipaldi S, Vasuri F, Longhi M, Gallitto E, et al. Relationship between Calcification and Vulnerability of the Carotid Plaques. *Annals of Vascular Surgery*. 2016;
25. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. *Diabetes Care*. 2015;38(January):S1–2.
26. Muntaner J. Diabetes y trombosis. 2014;84(supl 2):60–3.
27. Díaz Díaz JL, Dominguez Rodriguez T, Argüeso Armesto RM. Diabetes and atherosclerotic vascular disease . Where do we stand ? *Galicla Clin*. 2014;75(3):123–30.
28. De Kreutzenberg SV, Fadini GP, Guzzinati S, Mazzucato M, Volpi A, Coracina A, et al. Carotid plaque calcification predicts future cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1937–44.
29. Mauriello A, Sangiorgi GM, Virmani R, Trimarchi S, Holmes DR, Kolodgie FD, et al. A pathobiologic link between risk factors profile and morphological markers of carotid instability. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):572–80.
30. Mostaza JM, Lahoz C, Salinero-Fort MA, Laguna F, Estirado E, García-Iglesias F, et al. Factores de riesgo asociados con el grosor íntima-media y la presencia de placas en arteria carótida: Estudio ESPREDIA. *Clínica e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2017;(xx). Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0214916817300918>
31. Van Dijk AC, Truijman MTB, Hussain B, Zadi T, Saiedie G, De Rotte AAJ, et al. Intraplaque hemorrhage and the plaque surface in carotid atherosclerosis: The plaque at RISK study (PARISK). *Am J Neuroradiol*. 2015;36(11):2127–33.
32. Vasuri F, Fittipaldi S, Pini R, Degiovanni A, Mauro R, D'Errico-Grigioni A, et al. Diffuse calcifications protect carotid plaques regardless of the amount of neoangiogenesis and related histological complications. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–9.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Centro Cardiovascular Universitario y a al Departamento de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela por darnos el apoyo y permitirnos realizar este trabajo. De parte del equipo de estudiantes se desea agradecer especialmente al Dr. Sebastián Sarutte por haber cumplido el rol de tutor durante toda la investigación.