

# Relación entre la morfología de la placa y la clínica

J.A. González-Fajardo, N. Cenizo-Revuelta, I. San José-Barrachina,  
M.L. del Río-Solá, V.M. Gutiérrez-Alonso, C. Vaquero-Puerta

## THE RELATIONSHIP BETWEEN PLAQUE MORPHOLOGY AND CLINICAL SYMPTOMS

**Summary.** Introduction. *Structural alterations to the carotid plaque can bring about a predisposition to instability and the presence of cerebrovascular symptoms. A number of different studies have shown that B mode ultrasonography can be useful not only in evaluating the severity of carotid stenosis but also in identifying the vulnerability of the plaque. Thus, sonolucent plaques are associated to a higher incidence of symptoms than echogenic plaques, and atheroembolic phenomena are less common in plaques with fibrosis and a dense, homogenous structure. In recent times, the introduction of high definition equipment and computerised plaque analysis have shown how it is possible to standardise the characteristics of the images so as to provide an objective and reproducible assessment of the morphological parameters.* Development. *In this paper we analyse the histopathological features of the carotid plaque, its sonographic characteristics and the vascular biology involved; we also attempt to establish a correlation between the morphological findings reported in the literature and the hemispheric symptoms.* [ANGIOLOGÍA 2004; 56 (Supl 1): S97-108].

**Key words.** Carotid plaque sonography. Carotid plaque. Histology of the carotid plaque. Morphology of the carotid plaque. Unstable plaque.

## Introducción

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario. Valladolid, España.

Correspondencia:

Dr. José A. González-Fajardo. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario. Avda. Ramón y Cajal, s/n. E-47005 Valladolid. Fax: +34 983 257 511. E-mail: jafajardo@jet.es

© 2004, ANGIOLOGÍA

Actualmente, el principal criterio usado para decidir si un paciente debe considerarse para una endarterectomía carotídea es el grado de estenosis (NASCET, ECST, ACAS). Sin embargo, la evolución natural de lesiones ateroscleróticas con el mismo grado de gravedad es completamente diferente en los pacientes sintomáticos que en

los asintomáticos. El riesgo de recurrencia clínica es superior al 13% en los primeros, y tan sólo del 1-2% en los segundos [1]. Otras veces, placas moderadamente estenóticas evolucionan rápidamente y causan alteraciones cerebrovasculares graves, mientras que estenosis importantes permanecen asintomáticas. Esto sugiere que las características morfológicas de la placa y la biología celular implicada son diferen-

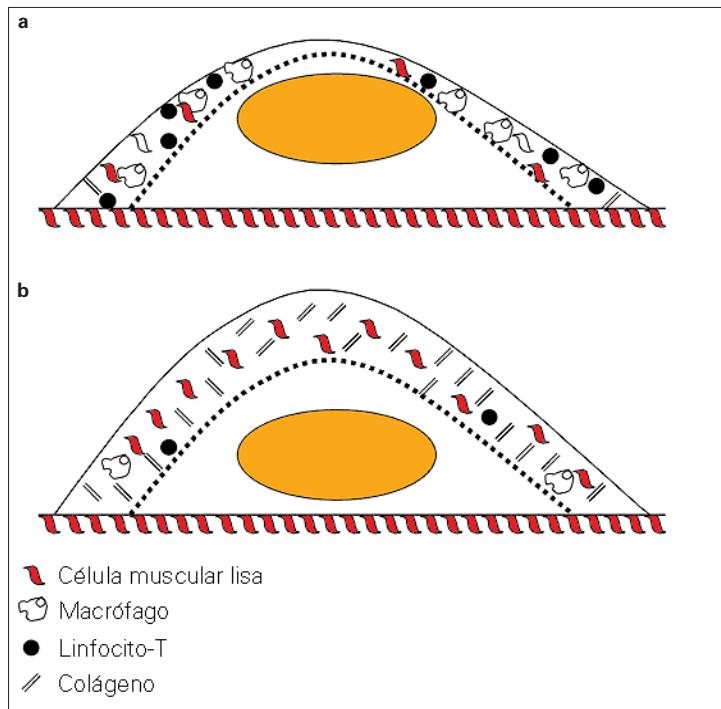
tes, lo que indica dos tipos de enfermedad carotídea: una forma estable, con poca probabilidad de producir embolización sintomática u oclusión (ictus), y otra inestable (no necesariamente más estenótica) con un alto riesgo de producir síntomas.

### Comparación histológica de las placas carotídeas de pacientes sintomáticos y asintomáticos

La placa vulnerable o inestable podría definirse como aquella placa aterosclerótica no complicada que presenta tendencia a la rotura, la cual viene determinada por varios factores: el tamaño y la consistencia del núcleo lipídico (ateromato-so o necrótico), el grosor de la cápsula fibrosa y la intensidad de los fenómenos inflamatorios dentro de ella (Fig. 1).

Para intentar comprender los mecanismos que subyacen en la activación de la placa, numerosos estudios en los últimos años [2-15] han comparado las placas carotídeas de pacientes sintomáticos y asintomáticos operados de endarterectomía. Aunque pueden existir sesgos relacionados con el tiempo evolutivo entre el comienzo de los síntomas y el examen de las muestras, así como diferencias en los métodos de extracción y análisis, los hallazgos histológicos más importantes se encuentran esquematizados en las tablas I y II.

El metanálisis de Golledge et al [1] muestra que la rotura de la placa o su ulceración es mucho más frecuente en los pacientes sintomáticos (48%) que en los asintomáticos (31%,  $p < 0,001$ ), pero



**Figura 1.** Placas estables y vulnerables. a) El estudio histológico de las placas con tendencia a romperse o inestables muestra una alta concentración de lípidos, una cubierta fibrosa delgada con poca proliferación de células musculares lisas y escasa presencia de colágeno, así como un importante infiltrado inflamatorio compuesto por células linfomonocitarias y macrófagos. b) Las placas estables se caracterizan por un contenido pobre en ésteres de colesterol, con una gruesa cápsula fibrosa, rica en células musculares lisas y matriz extracelular así como con poco infiltrado inflamatorio. Aunque el volumen de la placa y el núcleo necrótico pueden ser similares en los pacientes sintomáticos y los asintomáticos, la posición más próxima a la cubierta fibrosa y el adelgazamiento de la cápsula puede predisponer a su rotura.

que la presencia de trombo endoluminal (40% frente al 35%) y hemorragia intraplaca (48% frente al 50%) son igualmente comunes en ambos grupos. La mayoría de los estudios han mostrado que en los pacientes sintomáticos la cubierta fibrosa es más delgada y la reacción inflamatoria más intensa, con un mayor número de macrófagos y linfocitos T activados en la cápsula. Con independencia del *status* clínico, no existen diferencias significativas en cuanto a la frecuencia o al tamaño del

**Tabla I.** Comparación histológica de placas obtenidas de pacientes sintomáticos y asintomáticos.

Características de la placa	Referencia	Sintomáticos	Asintomáticos	<i>p</i>
Capa fibrosa: tejido conectivo (% de la placa)	Feeley et al [15]	66 ± 8%	88 ± 14%	< 0,05
Colágeno (mg/mg peso seco)	Seeger et al [12]	0,17 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,08
Lámina delgada	Carr et al [5]	18/19	12/25	0,003 <sup>c</sup>
Espesor mínimo	Bassiouny et al [3]	0,2 ± 0,2 mm	0,4 ± 0,4 mm	< 0,006
Volumen medio	Hatsukami et al [7]	170 mm <sup>3</sup>	230 mm <sup>3</sup>	NS <sup>d</sup>
Capa inflamatoria: células espumosas	Carr et al [5]	16/19	11/25	0,006 <sup>c</sup>
Macrófagos (media ± DE)	Bassiouny et al [3]	1144 ± 1104	385 ± 622	< 0,01 <sup>f</sup>
Áreas ricas en macrófagos (área media ± DE)	Jander et al [8]	18 ± 10%	11 ± 4%	0,005 <sup>f</sup>
Linfocitos T (número/mm <sup>2</sup> )	Jander et al [8]	71 ± 34	41 ± 31	0,005 <sup>f</sup>
ICAM-1 (área media ± SEM)	De Graba et al [6]	29,5 ± 2,4%	15,7 ± 2,7%	0,002 <sup>b</sup>
Núcleo de la placa: núcleo necrótico	Bassiouny et al [4]	19/31	7/14	NS <sup>c</sup>
Lípidos extraíbles (mg/mg peso seco)	Seeger et al [12]	0,37 ± 0,14	0,29 ± 0,01	< 0,001 <sup>a</sup>
Colesterol (mg/mg peso seco)	Seeger et al [12]	0,09 ± 0,01	0,06 ± 0,01	< 0,005 <sup>a</sup>
Núcleo necrótico	Carr et al [5]	18/25	16/19	NS <sup>c</sup>
Media de núcleo necrótico (%)	Bassiouny et al [4]	22 ± 16%	26 ± 18%	NS <sup>f</sup>
Volumen medio del núcleo lipídico	Hatsukami et al [7]	60 mm <sup>3</sup>	10 mm <sup>3</sup>	NS <sup>d</sup>
Volumen medio del núcleo necrótico	Hatsukami et al [7]	60 mm <sup>3</sup>	60 mm <sup>3</sup>	NS <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Suma de intervalo: *s* de Wilcoxon y prueba exacta de Fisher; <sup>b</sup> ANOVA; <sup>c</sup> chi al cuadrado; <sup>d</sup> Box-Whisper plots; <sup>e</sup> Mann-Whitney; <sup>f</sup> test de la *t* de Student.

núcleo necrótico entre placas de igual grado estenótico, si bien el núcleo aparece más próximo a la cápsula fibrosa en los pacientes sintomáticos.

### Biología vascular de la placa inestable

Diversos estudios, con base en el examen de las placas carotídeas, han indi-

cado que la disruptión de la cápsula fibrosa está asociada con una infiltración de macrófagos y un proceso inflamatorio activo [7,8,12,15]. Estos datos cuantitativos apoyan la hipótesis de que la infiltración de macrófagos es tanto mayor cuanto más reciente es el síntoma isquémico [16]. Los macrófagos son importantes en este proceso, ya que pueden degradar la matriz extracelular mediante la secreción de enzimas proteolí-

ticas (metaloproteininasas y catepsinas), que debilitan la cápsula fibrosa y predisponen a que se rompa. La ruptura de la cubierta fibrosa da lugar a la exposición de los constituyentes trombogénicos de la placa (factor tisular y trombomodulina), mecanismo que se considera como el evento que origina la aparición de complicaciones neurológicas en relación con fenómenos tromboembólicos [5,14]. La presencia de factores procoagulantes locales o sistémicos puede modificar la extensión y duración del trombo, modulando la intensidad de las manifestaciones clínicas o contribuyendo a la progresión de la aterosclerosis.

Aunque los macrófagos desempeñan un papel relevante en promover la inestabilidad de la placa, otros componentes celulares pueden ser importantes [1,7, 8,15]. Estudios *in vitro* sugieren que los linfocitos T pueden tener una función fundamental; por un lado, induciendo a los macrófagos la producción de metaloproteininas mediante la estimulación de la ligandina CD40, y, por otro, a través de la producción de interleucina-1, que induce la apoptosis de células musculares lisas, la principal fuente de tejido fibroso.

### Asociación entre la estabilidad de la placa y la angiogénesis

Los estudios inmunohistoquímicos en placas coronarias han mostrado una evidente asociación entre la presencia de microvasos en las lesiones ateroscleróticas y el desarrollo de síntomas (angina inestable o infarto de miocardio).

**Tabla II.** Comparación histológica de placas obtenidas de pacientes sintomáticos y asintomáticos: análisis-resumen.

Características de la placa/referencia	Sintomáticos	Asintomáticos	p <sup>a</sup>
<b>Ulceración/rotura de la placa</b>			
Bassiouny et al [3]	18/31	6/14	NS
Seeger et al [12]	10/21	11/22	NS
Sitzer et al [14]	15/27	2/12	0,02
Carr et al [5]	14/19	8/25	0,004
Bassiouny et al [4]	19/59	8/40	NS
Total	76/157 (48%)	35/113 (31%)	<0,001
<b>Trombo luminar</b>			
Bassiouny et al [3]	17/31	5/14	NS
Sitzer et al [14]	20/27	5/12	0,05
Carr et al [5]	12/19	20/25	NS
Bassiouny et al [4]	5/59	2/40	NS
Total	54/136 (40%)	32/91 (35%)	NS
<b>Hemorragia intraplaca</b>			
Bassiouny et al [3]	12/31	12/14	NS
Maravic et al [41]	14/15	21/23	NS
Feely et al [15]	25/44	4/8/	NS
Seeger et al [12]	10/21	12/22	NS
Sitzer et al [14]	6/27	2/12	NS
Carr et al [5]	16/19	14/25	0,06
Bassiouny et al [4]	11/59	7/40	NS
Total	103/216 (48%)	72/144 (50%)	NS

<sup>a</sup> Comparación estadística mediante la prueba de chi al cuadrado.

Con estos hallazgos como base, McCarthy et al [17] estudiaron el fenómeno de

la angiogénesis en la placa carotídea y analizaron una posible asociación entre la densidad de neovasos, su posición y su morfología, y la aparición de síntomas cerebrovasculares. Las placas sintomáticas mostraron un incremento de la neovascularización, sobre todo en la cápsula fibrosa. Este aumento fue significativamente mayor en las placas con mayor grado de necrosis y en casos de rotura, hemorragia y embolización preoperatoria o intraoperatoria. Varios autores han demostrado la estrecha relación cuantitativa entre el contenido de microvasos y la hemorragia intraplaca [2,17]. Se ha postulado que la hemorragia ocurre como consecuencia de la angiogénesis subintimal e intramural, de modo similar a lo que ocurre con los vasos que se detectan en los tumores. Sin embargo, la importancia de la neovascularización puede ir más allá de su implicación como elemento causante de hemorragia intraplaca. De hecho, se ha detectado un incremento en la expresión de moléculas de adhesión endotelial (E-selectina, ICAM-1, VCAM-1) en dichas áreas, lo que sugiere que las células endoteliales que limitan estos vasos están activadas [6,9,10,13]. De esta activación resulta la adhesión y migración leucocitaria hacia la lesión aterosclerótica y la consiguiente infiltración linfomonocitaria y de macrófagos. Estos nuevos vasos, por tanto, proporcionan los conductos necesarios para el transporte de nutrientes, factores de crecimiento y productos metabólicos, y pueden desempeñar un papel activo en la actividad metabólica de la placa y su progresión.

### Marcadores séricos de placa inestable

Múltiples evidencias científicas han confirmado el papel que la respuesta inflamatoria local y sistémica desempeñan en la lesión aterosclerótica y en el desarrollo de eventos clínicos agudos (coronarios o cerebrovasculares) [2,8,12]. La placa de ateroma es una estructura dinámica y su estabilidad depende, en último término, del balance entre la actividad inflamatoria, que favorece la progresión y complicación de la placa, y la actividad reparadora, que limita la respuesta local y promueve la estabilidad de la lesión. Por ello, la concentración sérica de mediadores de la inflamación puede servir como un marcador de la actividad de la placa y ser indicadora de la gravedad y el riesgo de un accidente cerebrovascular. Se han identificado numerosas sustancias en los últimos años; entre las citocinas proinflamatorias destacan las interleucinas (especialmente la IL-1 y la IL-6), el factor de necrosis tumoral (TNF  $\alpha$ ) y el interferón  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ). Estas moléculas incrementan la concentración de reactantes de fase aguda de la inflamación, como el fibrinógeno, la proteína C reactiva (PCR), la ceruloplasmina y la proteína amiloide A. Varios estudios han mostrado que la elevación de la concentración de PCR es un factor pronóstico independiente en pacientes con enfermedad coronaria, arteriopatía periférica e ictus. Recientemente, Álvarez et al [18] demostraron que el aumento de esta concentración puede estar relacionado con el incremento de macrófagos y linfocitos T en la placa, la asociación con placas

complicadas (fenómenos de ulceración o hemorragia reciente) y la aparición de síntomas neurológicos, lo que puede convertir la determinación de la PCR circulante como un marcador adicional de riesgo en pacientes con estenosis carotídea. Otros autores han intentado correlacionar diversas enzimas y sustancias implicadas en el metabolismo de la matriz extracelular, tales como las metaloproteinasas. En este sentido, Loftus et al [19] identificaron la concentración sérica de MMP-9 como un marcador de inestabilidad de la placa carotídea.

### Desencadenantes biomecánicos de la rotura de placa

Aunque el papel biomecánico de las fuerzas inductoras de la rotura de placa es complejo y aún poco conocido, se ha insistido últimamente en la relación entre la composición de la placa y la localización de los picos de estrés. Esta hipótesis explica que los neovasos en las placas ateroscleróticas de los pacientes sintomáticos sean irregulares y mayores que los que se observan en los pacientes asintomáticos, y que el estrés mecánico predisponga a la producción de hemorragia intraplaca y ulceración [1,4,17]. La probabilidad de rotura de una placa es el resultado del balance entre su resistencia tensional y la tensión que se ejerce sobre ella. Debido a esto, la rotura probablemente esté desencadenada por un repentino incremento de la tensión en la placa o, menos frecuentemente, por una reducción de su resistencia. Posibles causas desencadenantes pueden ser el aumento

brusco de la tensión arterial o del número de pulsaciones (durante el ejercicio o la estimulación del sistema simpático), el vasoespasmo y la hemorragia intraplaca. No obstante, existen evidencias de que también pueden estar implicados otros factores sistémicos, de naturaleza infecciosa, inmune o genética.

### Valoración ecográfica de la placa carotídea

La imagen ecográfica en modo B es un método diagnóstico no invasivo útil para la evaluación morfológica de la placa carotídea, si bien presenta diversas limitaciones dependientes de la subjetividad y experiencia del explorador, la calidad técnica del ecógrafo y el grado de estenosis de la lesión. De acuerdo con las recomendaciones del Capítulo de Diagnóstico Vascular no Invasivo (CDVNI), la descripción morfológica debe incluir la valoración de la ecogenicidad, la textura y la superficie de la placa (lisa o irregular). Un reciente consenso [20] sobre la caracterización de la placa carotídea ha sugerido que, de acuerdo con la densidad de los ecos, las placas deberían considerarse ‘hipoecoicas’ (ecolúcidas), ‘isoecoicas’ e ‘hiperecoicas’ (ecogénicas), y la sangre, el músculo esternocleidomastoideo y el hueso de las vértebras serían las estructuras anatómicas con las que debería compararse la ecodensidad. Los términos ‘homogéneo’ y ‘heterogéneo’ deberían emplearse para describir la consistencia uniforme o no de la placa y expresar su textura ultrasónica [21,22].

En relación con el grado de ecogeni-

ciudad, Gray-Weale et al [23] clasificaron las placas en cuatro tipos: I, ecolúcidas; II, predominantemente ecolúcidas; III, predominantemente ecogénicas, y IV, ecogénicas. Geroulakos et al [24] incluyeron un tipo V, correspondiente a placas calcificadas o mal visualizadas. Diversos estudios [25,26], sin embargo, mostraron unos niveles bajos de coincidencia interobservador e intraobservador ( $\kappa = 0,53-0,56$ ), lo que resalta la subjetividad del técnico y la dependencia de la máquina de este tipo de exploraciones.

La introducción de equipos de alta definición y el análisis informático de la placa ha mostrado recientemente la posibilidad de estandarizar las características de la imagen, a fin de proporcionar una valoración objetiva y reproducible de los parámetros morfológicos. En este sentido, El-Baghoury et al [27] aplicaron un método cuantitativo de valoración morfológica mediante el análisis informático de la imagen en modo B. Para el procesamiento digital de la imagen establecieron dos puntos de referencia ecogénica, la sangre (valor 0) y la adventicia (valor 255), siempre presentes y a la misma profundidad que la placa carotídea. De este modo, la caracterización de la placa se expresa como el valor promedio de la escala de grises (GSM). La reproducibilidad de este método ( $\kappa = 0,95$ ) se ha demostrado en diversos estudios [28,29].

#### Relación entre la morfología ecográfica y los síntomas

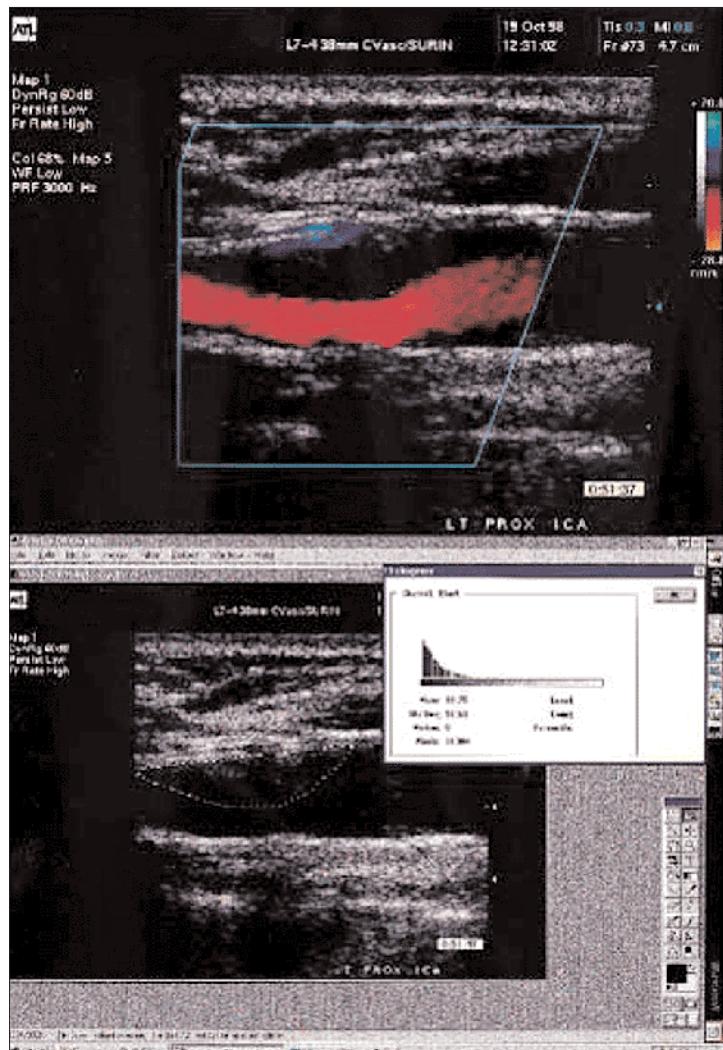
Un estudio longitudinal de pacientes asintomáticos con placa carotídea que

realizaron Polack et al [30] mostró que las placas hipoecoicas (ecolúcidas) y gravemente estenóticas se asociaron a una mayor tasa de ictus que las placas hiperecoicas. Varios estudios posteriores [21, 22,26,28,29] corroboraron esta observación; sugiriendo que la morfología ecográfica de la placa carotídea puede ser tan crítica como la estenosis en la producción de síntomas cerebrovasculares y, por tanto, puede ser un factor importante para seleccionar los pacientes para cirugía. En el Tromso Study [25], la ecogenicidad de la placa fue un factor predictivo independiente de la aparición de complicaciones cerebrovasculares. Durante el período de seguimiento medio de tres años, casi el 30% de las placas estenóticas ecolúcidas se acompañaron de uno o más eventos neurológicos isquémicos, en comparación con el 9,5% de las placas ecogénicas y del 3% del grupo control (sin estenosis). Tras la realización de los ajustes respecto a la edad, el sexo, el grado de estenosis y otros factores cardiovasculares, el riesgo relativo de complicaciones cerebrovasculares en los pacientes con placas ecolúcidas fue del 4,6 –intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,1-18,9–, y se observó una tendencia lineal significativa al incremento del riesgo en relación con el aumento del grado de ecolidez de la placa. En el Cardiovascular Health Study [30], el riesgo relativo ajustado de ictus en placas hipoecoicas (ecolúcidas) fue del 2,78 (IC 95%: 1,36-5,69), y en el estudio de Gronholdt et al [26] este riesgo en los pacientes sintomáticos fue del 3,1 (IC 95%: 1,3-7,3) para las placas ecolúcidas.

Por otra parte, Sterpetti et al [31] ob-

servaron que el grado de estenosis igual o mayor al 50% y la heterogeneidad fueron factores predictivos independientes respecto a la aparición de nuevos síntomas cerebrovasculares. En este sentido, Abu-Rahma et al [32] analizaron la textura ecográfica de la placa (homogénea frente a heterogénea) y el grado de estenosis en 2.460 carótidas. Estos autores observaron que cuanto mayor es el grado estenótico de una placa, mayor es la probabilidad de que esté asociada con una textura heterogénea, con la particularidad de que la heterogeneidad de la placa estuvo significativamente más correlacionada con los síntomas que cualquier grado de estenosis. Por tanto, la ecoluidad y la heterogeneidad parecen relacionarse con la inestabilidad [33].

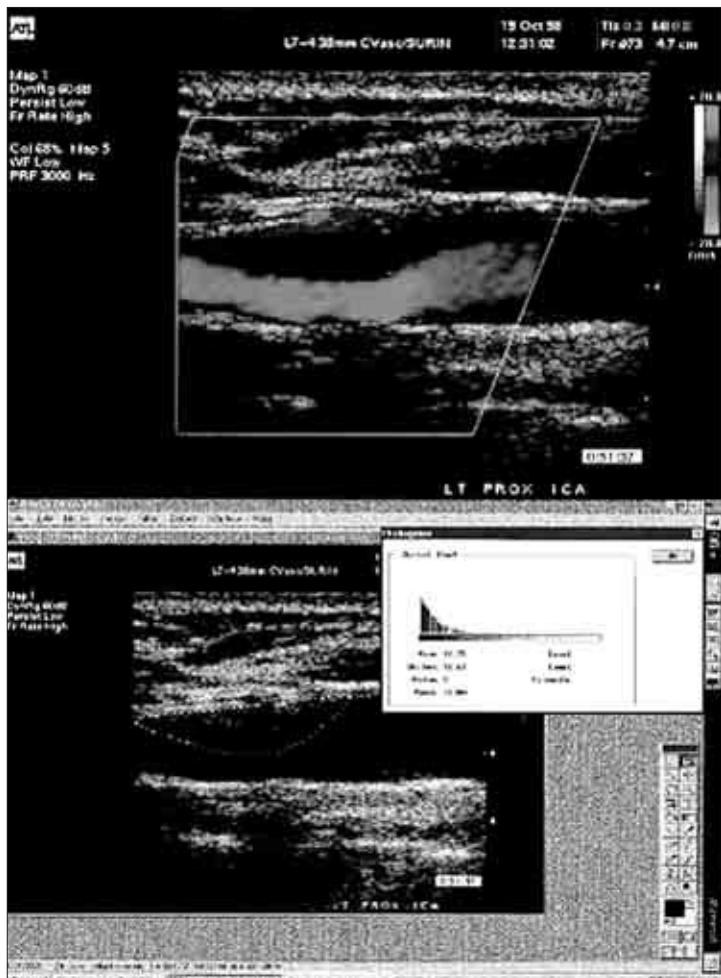
Sin embargo, la mayor limitación metodológica de estos hallazgos ecográficos ha sido la valoración subjetiva y dependiente del explorador. Para evitar este sesgo, el análisis informático de la placa carotídea (GSM) ha demostrado ser un importante factor discriminatorio entre las lesiones ecolúcidas y ecogénicas. El-Baghoury [27] y Pedro [34], en dos estudios independientes, definieron un GSM de 32 como punto de corte que proporciona la mayor capacidad discriminatoria para identificar las placas inestables. Las placas con un GSM menor de 32 se asocian significativamente con pacientes sintomáticos y una alta prevalencia de infartos cerebrales, y vaticinan un mayor riesgo de ictus perioperatorio y embolismo ipsilateral en la arteria cerebral media determinado con ecografía Doppler transcraneal [29, 35,36] (Fig. 2).



**Figura 2.** Placa hipoecoica o ecolúcida (GSM < 32). La imagen en color se usa como ayuda para dibujar el área de la placa.

### Relación entre la morfología ecográfica y la histología

La morfología de la placa evaluada mediante ecografía se ha validado frente a las características histológicas en varios estudios. Wolverson et al [37] fueron los primeros en demostrar que en las imágenes en modo B los acúmulos lipídicos eran ecolúcidos, y las áreas de fibrosis y



**Figura 3.** Placa hiperecoica o ecogénica (GSM = 56). El análisis informático de la imagen en modo B muestra el histograma de la escala de grises del área seleccionada.

calcificación mostraban alta ecogenicidad con sombra acústica (Fig. 3). Posteriormente, varios estudios cuantitativos sobre los constituyentes de la placa han confirmado estos resultados [2,28,33].

Histológicamente, las placas endarterectomizadas más ecolúcidas (hipoecoicas) tienen más lípidos y hemorragia que las placas hiperecoicas, que contienen más contenido fibroso [29]. Además, un reciente estudio de Gonçalves et al [38] mostró que las placas ecolúcidas son más

celulares y poseen mayor actividad biológica que las ecogénicas, lo que implica un infiltrado inflamatorio más intenso.

En cuanto a la ulceración de la placa, la mayoría de los estudios han mostrado que esta característica morfológica está asociada con el desarrollo de síntomas cerebrovasculares [1,7,14,15]. Rothwell et al [39] analizaron las arteriografía de los 5.393 pacientes que se incluyeron en el *European Carotid Surgery Trial* y observaron que los pacientes con placas carotídeas de superficie irregular tuvieron mayor riesgo de muerte por causa cardiovascular no relacionada con el ictus. Sin embargo, la detección ecográfica de la disrupción de la placa con erosión o úlcera es un tema controvertido. De hecho, diversos autores [22,28,29] no han podido discriminar los grupos sintomáticos y asintomáticos basándose en la irregularidad de la superficie, lo que podría reflejar la incapacidad de la ecografía para identificar úlceras carotídeas reales.

Por otra parte, existe una importante controversia acerca de la relación entre la hemorragia en el interior de la placa, su estructura ecogénica y su relevancia clínica. En 1979, Imparato et al [40] señalaron que la hemorragia era frecuente en las placas asociadas a sintomatología neurológica focal. En numerosos estudios de esa época se confirmó que los pacientes con estenosis carotídea sintomática tenían placas complicadas con hemorragia; esas hemorragias se describieron como ecolúcidas o, frecuentemente, como heterogéneas. No obstante, en las evaluaciones cuantitativas de los constituyentes de la placa se ha observado que la hemorragia, cuando está presente, suele ocupar

sólo una pequeña parte del volumen total de la placa, lo que hace poco probable que su pequeño volumen se pueda detectar fiablemente mediante ecografía. Según Tegos et al [28,29], tan sólo el GSM es adecuado para separar las placas hemorrágicas de las que no lo son. Varios estudios recientes, sin embargo, no han podido establecer una correlación entre la presencia de hemorragia y la aparición de síntomas [1].

### Conclusiones e implicaciones para la práctica clínica

La ecogenicidad de la placa se puede utilizar como un factor predictivo de la evolución y el riesgo de síntomas cere-

brovasculares, de modo que las placas ecolúcidas (GSM inferior a 32) se asocian a un riesgo mayor de ictus, con independencia del grado de estenosis. Tales placas están asociadas a futuros eventos cardiovasculares sistémicos, lo que sugiere que estos pacientes necesitan una monitorización frecuente y un riguroso control de los factores de riesgo. La determinación de mediadores de la inflamación (PCR) proporciona un campo de investigación novedoso. Estos estudios pueden ser importantes no sólo por la identificación de marcadores pronósticos de la inestabilidad de la placa, sino también como controles séricos de nuevas estrategias terapéuticas con las que tratar la enfermedad aterosclerótica.

### Bibliografía

1. Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke* 2000; 31: 774-81.
2. Schumacher H, Kaiser E, Schnabel A, Sykora J, Eckstein HH, Allenberg JR. Immunophenotypic characterisation of carotid plaque: increased amount of inflammatory cells as an independent predictor for ischaemic symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 494-501.
3. Bassiouny HS, Davies H, Masawa N, Gewertz BL, Glagov S, Zarins CK. Critical carotid stenoses: morphologic and chemical similarity between symptomatic and asymptomatic plaques. *J Vasc Surg* 1989; 9: 202-12.
4. Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA, McKinsey JF, Piano G, Gewertz BL, et al. Juxtaluminal location of plaque necrosis and neoformation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1997; 26: 585-94.
5. Carr S, Farb A, Pearce WH, Virmani R, Yao JST. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996; 23: 755-66.
6. DeGraba TJ, Siren AL, Penix L, McCarron RM, Hatgreaves R, Sood S, et al. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 1998; 29: 1405-10.
7. Hatsukami TS, Ferguson MS, Beach KW, Gordon D, Detmer P, Burns D, et al. Carotid plaque morphology and clinical events. *Stroke* 1997; 28: 95-100.
8. Jander S, Stizer M, Schumann R, Schroeter M, Siebler M, Steinmetz H, et al. Inflammation in high grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. *Stroke* 1998; 29: 1625-30.
9. Jonhson-Tidey J, McGregor JL, Taylor PR, Poston RN. Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 1994; 144: 952-61.
10. O'Brien KD, McDonald TO, Chait AA, Allen MD, Alpers CE. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cells adhesion molecule-1 in human atherosclerotic and their relation to intimal leucocyte content. *Circulation* 1996; 93: 672-82.
11. Poston RN, Jonhson-Tidey J. Localised adhesion of monocytes to human atherosclerotic plaques demonstrated in vitro. *Am J Pathol* 1996; 149: 73-80.
12. Seeger JM, Barrat E, Lawson GA, Klingman N. The relationship between carotid plaque

- composition, plaque morphology and neurologic symptoms. *J Surg Res* 1995; 58: 330-6.
13. Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, Becker AE. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992; 141: 1427-33.
  14. Sitzer M, Muller W, Siebler M, Hort W, Kneimeyer HW, Janke L, et al. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high grade internal carotid artery stenosis. *Stroke*, 1995; 26: 1231-3.
  15. Feeley TM, Leen EJ, Colgan MP, Moore GJ, Hourihane D, Shanik GD. Histologic characteristics of carotid artery plaque. *J Vasc Surg*. 1991; 13: 719-24.
  16. Husain T, Abbot CR, Scott JA, Gough MJ. Macrophage accumulation within the cap of carotid atherosclerotic plaques is associated with the onset of cerebral ischemic events. *J Vasc Surg* 1999; 30: 269-76.
  17. McCarthy MJ, Loftus IM, Thompson MM, Jones L, London NJ, Bell PR, et al. Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology. *J Vasc Surg* 1999; 30: 262-8.
  18. Álvarez B, Ruiz C, Chacón P, Álvarez J, Matas M. High sensitivity C reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for instable carotid plaque. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1018-24.
  19. Loftus IM, Naylor AR, Bell PRF, Thompson MM. Plasma MMP-9 a marker of carotid plaque instability. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 12-21.
  20. De Bray JM, Baud JM, Dauzat M, for the Consensus Conference. Consensus concerning the morphology and the risk of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 289-96.
  21. Tegos TJ, Sabetai MM, Nicolaides AN, El-Atrozy TS, Dhanjil S, Stevens JM. Pattern of brain computed tomography infarction and carotid plaque echogenicity. *J Vasc Surg* 2001; 33: 334-9.
  22. Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaides AN, El-Atrozy TS, Dhanjil S, Griffin M, et al. Hemispheric symptoms and carotid plaque echomorphology. *J Vasc Surg* 2000; 31: 39-49.
  23. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 676-81.
  24. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A, James K, Labropoulos N, Belcaro G, et al. Characterisation of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg* 1993; 80: 1274-7.
  25. Mathiesen EB, Bonaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. The Tromso Study. *Circulation* 2001; 103: 2171-5.
  26. Gronholdt MLM, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001; 104: 68-73.
  27. El-Baghoury NM, Geroulakos G, Nicolaides A, Androulakis A, Bahal V. Computer-assisted carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Surg* 1995; 9: 389-93.
  28. Tegos TJ, Sohail M, Sabetai MM, Robless P, Akbar N, Pare G, et al. Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques. *AJR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1937-44.
  29. Tegos TJ, Kalomiris KJ, Sabetai MM, Kalodiki E, Nicolaides A. Significance of sonographic tissue and surface characteristics of carotid plaques. *AJR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1605-12.
  30. Polak JF, Shemanski L, O'Leary D, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, et al. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study. Radiology* 1998; 208: 649-54.
  31. Sterpetti AV, Schultz RD, Fedhaus RJ, Davenport KL, Richardson M, Farina C, et al. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery* 1988; 8: 558-62.
  32. Abu-Rahma AF, Wulu JT, Crotty B. Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis. *Stroke* 2002; 33: 1772-5.
  33. Holdsworth RJ, McCollum PT, Bryce JS, Harrison DK. Symptoms, stenosis and carotid plaque morphology. Is plaque morphology relevant? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9: 80-5.
  34. Pedro LM, Pedro MM, Gonçalves I, Carneiro TF, Balsinha C, Fernandes e Fernandes R, et al. Computer-assisted carotid plaque analysis: characteristics of plaques associated with cerebrovascular symptoms and cerebral infarction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 118-23.
  35. Biasi GM, Ferrari SA, Nicolaides AN, Mingazzini PM, Reid D. The ICAROS registry of carotid artery stenting. Imaging in carotid angioplasties and risk of stroke. *J Endovasc Ther* 2001; 8: 46-52.
  36. Tegos TJ, Sabetai MM, Nicolaides AN, Robless P, Kalodiki E, El-Atrozy TS, et al. Correla-

- tes of embolic events detected by means of transcranial Doppler in patients with carotid atheroma. *J Vasc Surg* 2001; 33: 131-8.
37. Wolverson MK, Bashiti HM, Peterson GJ. Ultrasonic tissue characterization of atherosomatous plaques using a high resolution real time scanner. *Ultrasound Med Biol* 1983; 120: 443-9.
38. Gonçalves I, Moses J, Pedro LM, Dias N, Fernandes e Fernandes J, Nilsson J, et al. Echolucency of carotid plaques correlates with plaque cellularity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 32-8.
39. Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RCJM, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet* 2000; 355: 19-24.
40. Imparato AM, Riles TR, Gorstein F. The carotid bifurcation plaque: pathologic findings associated with cerebral ischemia. *Stroke* 1979; 10: 238-45.
41. Von Maravic C, Kessler C, Von Maravic M, Holbach G, Kompf D. Clinical relevance of intraplaque hemorrhage in the internal carotid artery. *Eur J Surg* 1991; 157: 185-8.

#### *RELACIÓN ENTRE LA MORFOLOGÍA DE LA PLACA Y LA CLÍNICA*

**Resumen.** Introducción. Las alteraciones estructurales de la placa carotídea pueden predisponer a la inestabilidad y a la aparición de síntomas cerebrovasculares. Diversos estudios han mostrado que la ecografía en modo B puede ser útil no sólo para valorar la gravedad de la estenosis carotídea, sino también para identificar la vulnerabilidad de la placa. En este sentido, las placas ecolúcidas están asociadas con una incidencia mayor de síntomas que las placas ecogénicas, y los fenómenos ateroembólicos son menos frecuentes en las placas con fibrosis y una estructura densa y homogénea. La introducción de equipos de alta definición y el análisis computarizado de la placa han hecho posible recientemente estandarizar las características de la imagen, para proporcionar una valoración objetiva y reproducible de los parámetros morfológicos. Desarrollo. En este capítulo, se analiza la histopatología de la placa carotídea, sus características ecográficas y la biología vascular implicada, intentando correlacionar los hallazgos morfológicos descritos en la literatura y los síntomas hemisféricos. [ANGIOLOGÍA 2004; 56 (Supl 1): S97-108].

**Palabras clave.** Ecografía de la placa carotídea. Histología de la placa carotídea. Morfología de la placa carotídea. Placa carotídea. Placa inestable.

#### *RELAÇÃO ENTRE MORFOLOGIA DA PLACA E CLÍNICA*

**Resumo.** Introdução. As alterações estruturais da placa carotídea podem predispor à instabilidade e presença de sintomas cérebro-vasculares. Diversos estudos mostraram que a ecografia no modo B pode ser útil não só para avaliar a gravidade da estenose carotídea, como também para identificar a vulnerabilidade da placa. Neste sentido, as placas ecolúcidas estão associadas a uma maior incidência de sintomas do que aquelas placas ecogénicas, e os fenômenos ateroembólicos são menos frequentes naquelas placas com fibrose, estrutura densa e homogênea. A introdução de equipamentos de alta definição e a análise computorizada da placa mostraram recentemente a possibilidade de padronizar as características da imagem, proporcionando uma avaliação objetiva e reproduzível dos parâmetros morfológicos. Desenvolvimento. Neste capítulo analisa-se a histopatologia da placa carotídea, as suas características ecográficas e a biologia vascular envolvida, tentando correlacionar os achados morfológicos descritos na literatura e os sintomas hemisféricos. [ANGIOLOGÍA 2004; 56 (Supl 1): S97-108].

**Palavras chave.** Ecografia da placa carotídea. Histologia da placa carotídea. Morfologia da placa carotídea. Placa carotídea. Placa instável.