

## DOCUMENTOS

# Aterosclerosis. Conceptos emergentes de interés quirúrgico. Parte I. Aspectos generales y progresión

*Dr. RAÚL POBLETE SILVA*

Permanecer al margen de los progresos recientes en relación con el conocimiento de la enfermedad arterial de mayor prevalencia, morbilidad y mortalidad lleva indefectiblemente a no tratar o subtratar a quienes la sufren, dejándolos al margen de las innegables ventajas de un diagnóstico precoz. Esto resulta particularmente valedero en los portadores de ateromatosis no crítica de cualquier territorio que, al no ser considerados candidatos para procedimientos de revascularización, quedan sujetos a un obscuro pronóstico alejado que muchas veces dependerá sólo de una evolución natural reconocidamente mala, ya que la enfermedad aterosclerótica no es local sino general, y compromete en forma preferente no tan sólo los vasos del cuello sino también las coronarias, arterias cerebrovasculares, viscerales y de los miembros inferiores, hechos que suelen determinar tanto su evolución inmediata como tardía.

Las primeras e impactantes revelaciones obtenidas a través del seguimiento longitudinal de los diferentes factores teóricos de riesgo cardiovascular que se comenzó a realizar en 1948 al controlar una población de 5.127 individuos de la ciudad de Framingham, USA y que todavía continúa,<sup>1-3</sup> permitieron expandir los conocimientos acerca de la aterosclerosis en forma realmente vertiginosa. Desde el comienzo éste demostró, en forma inequívoca, la existencia de una relación directa entre el riesgo de aparición de diversos eventos coronarios adversos y el nivel del colesterol total en los individuos jóvenes. Luego, estableció idéntica relación con el nivel del colesterol-LDL, esta vez tanto en jóvenes como en individuos mayores, y con los niveles bajos del colesterol-HDL a cualquier edad. También dejó en evidencia una relación similar entre riesgo cardiovascular y los niveles de triglicéridos

(TG) en todos los individuos, y en especial en los diabéticos, ya que suele asociarse HDL bajo, hechos que luego han sido reiterados por experiencias posteriores, como el estudio PROCAM de Alemania<sup>4-6</sup> que tras sólo cuatro años de seguimiento pudo comprobar, en ambos sexos, un riesgo de eventos coronarios 5 veces mayor cuando el TG supera los 200 mg/ml y hasta 12 veces mayor cuando, simultáneamente, el HDL sea inferior a 35 mg/ml. Ambos estudios coinciden en señalar que la tasa de la enfermedad coronaria aumenta en 2% por cada 1% que aumente el colesterol total, mientras que por cada 1% que se reduzca el LDL, o eleve el HDL, ésta se reduce en 3%. Las conclusiones de Framingham sobre el deletéreo efecto del HDL bajo resultaron abrumadoras luego de establecer que el riesgo cardiovascular del hombre se duplica con un HDL inferior a 45 mg/ml y se cuadruplica en el inferior a 25 mg/ml, hechos que también ocurren en la mujer, pero a los niveles más altos de 65 mg/ml y 45 mg/ml.

En vista de estas claras evidencias epidemiológicas, e intentando mejorar el sombrío pronóstico de la enfermedad, se dio comienzo a una serie de experiencias prospectivas de intervención que intentaban corregir diversas formas de dislipidemia. Entre otras, surge en 1984 el Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial,<sup>7</sup> primer estudio extenso y prospectivo de prevención primaria, es decir realizado con dislipidémicos asintomáticos y que ha llegado a ser un referente clásico después de demostrar que luego de disminuir en sólo 20% el LDL con colestestamina, el riesgo cardiovascular se reduce un 19%. Un estudio aleatorio y prospectivo realizado paralelamente en Helsinki<sup>8</sup> confirmó que el gemfibrozilo también reduce en 34% la incidencia global de episodios cardiovasculares en pacien-

tes dislipidémicos en comparación con el placebo, y hasta en 71% en las dislipidemias mixtas. Luego, el estudio WOSCOPS (West Scotland Study)<sup>9</sup> demostró la eficacia de 40 mg de pravastatina administrado durante cinco años, tanto para reducir en 31% la incidencia del infarto no fatal y la mortalidad cardiovascular, como en 37% la necesidad de revascularización o angioplastia coronaria en 6.595 sujetos con colesterol moderadamente elevado (LDL hasta 232 mg/ml). Recientemente, 6.605 pacientes con colesterol poco elevado (LDL hasta 156 mg/ml) fueron seguidos durante cinco años en forma controlada y doble ciego luego de ser aleatorizados a 20-40 mg de lovastatina o placebo para reducir su LDL a menos de 110 mg/ml y, al ser reanalizados en términos de muerte súbita, infarto fatal o no fatal y angina inestable en el AFTCAPST/TexCAPS (The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)<sup>10</sup> se encontró una reducción de 37% de dichos eventos y un 33% de menor necesidad de angioplastia o revascularización en los tratados.

También disponemos de varios estudios coronarios prospectivos y aleatorios de intervención secundaria, como el 4S (Simvastatin Scandinavian Survival Study)<sup>11</sup> que estudió la mortalidad global a cinco años en 3.617 hombres y 827 mujeres tratados con 20-40 mg de simvastatina o placebo, el multicéntrico y doble ciego CARE (Cholesterol and Recurrent Events)<sup>12</sup> que evaluó la incidencia de infarto no fatal y muerte cardiovascular durante cinco años, en 3.583 hombres y 576 mujeres bajo 40 mg de pravastatina o placebo y el también doble ciego LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease),<sup>13</sup> que investigó la mortalidad cardiovascular en 7.498 hombres y 1.516 mujeres con 40 mg de pravastatina o placebo durante seis años. Sus resultados globales, en términos de reducción del riesgo en los grupos tratados fueron estadísticamente significativos, disminuyendo la posibilidad de muerte cardiovascular o infarto no fatal en 31%, 24% y 24% respectivamente y la de revascularización en 37%, 27% y 20%. Además, el riesgo combinado de sufrir CIT (crisis isquémica transitoria) o un AVE (accidente vascular cerebral) se redujo en el primer grupo un 28%, y el de sufrir un AVE aislado un 31% y 19% en los dos últimos.

Los buenos resultados iniciales obtenidos con dichas estrategias favorecieron la práctica de nuevas intervenciones cada vez más agresivas sobre el perfil lipídico, habiéndose llegado incluso a sugerir que éstas pudieran convertirse en algún momento en una alternativa a los procedimientos de revascularización, si se lograra demostrar que pueden

ser, por lo menos, tan efectivas como éstos en los pacientes estables con dicha indicación.<sup>14,15</sup> Entre estas nuevas intervenciones agresivas podemos señalar, entre otras, el estudio AVERT (Atorvastatin Versus Revascularization Treatment)<sup>16</sup> y el Post-CABG (Post Coronary Artery Bypass Graft).<sup>17</sup> El primer estudio, multicéntrico y abierto, incluyó coronarios estables con angina mínima y buena función ventricular y con al menos una estenosis coronaria mayor de 50% e indicación habitual de angioplastia, LDL sobre 115 mg/ml (en promedio 146 mg/ml) y triglicéridos bajo 500 mg/ml. Manteniendo el tratamiento médico usual, 164 pacientes fueron aleatorizados a recibir 80 mg de atorvastatina y 177 para ser sometidos a una angioplastia convencional, estrategia que redujo el LDL hasta 77 mg/ml en el primer grupo y hasta 119 mg/ml en el segundo. Al término de la investigación, la capacidad funcional había mejorado en 41% y 54% respectivamente, y la incidencia de episodios isquémicos fue menor y su aparición más tardía en el primero, sugiriendo que por lo menos en el corto plazo, un tratamiento médico agresivo es casi tan efectivo y seguro como la angioplastia y pudiera al menos postergar su necesidad. Por su parte, el estudio Post-CABG incluyó 1.351 coronarios revascularizados aleatorizado a tratamientos con atorvastatina, a dosis moderada para reducir su LDL a 130-140 mg/ml, o agresiva (80 mg/d) para llevarlo bajo 85 mg/ml. El primer grupo redujo su LDL medio a 135 mg/ml y el segundo a 95 mg/ml, siendo el más beneficiado, ya que la progresión de lesiones se redujo un 31%, las nuevas lesiones un 51%, las nuevas oclusiones un 46% y la necesidad de revascularización o angioplastia un 29%, conservando el 50% el diámetro luminal mínimo sin cambios.

Existen otros importantes estudios coronarios en plena ejecución, entre éstos el SEARCH (Efectividad de la Reducción Adicional del Colesterol y la Homocisteína), que prueba dos regímenes de simvastatina (20 mg *vs* 80 mg), el TNT (Treating to New Targets), que verifica la hipótesis que la incidencia de eventos cardiovasculares puede bajar aún más llevando el LDL bajo 70 mg/ml, en 8.600 hombres y mujeres de 35 a 75 años con infarto y angina a su ingreso y LDL inicial de 130-250 mg/ml y triglicéridos bajo 600 mg/ml, en 259 centros de Europa, América y Australia. Al iniciar el estudio todos reciben 10 mg de atorvastatina para reducir el LDL a menos de 130 y, luego de 2 meses, se les aleatoriza para recibir 10 mg u 80 mg, con el objetivo de evaluar la incidencia de los eventos combinados de muerte cardiovascular o infarto agudo durante 5 años, por lo que recién se espera su

publicación el año 2005. Finalmente, se realiza el estudio IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints with Aggressive Lipid Lowering), que incluye 7.600 hombres y mujeres menores de 78 años con infarto actual o previo de 150 centros de Escandinavia y los Países Bajos, aleatorizados a 80 mg de atorvastatina o 20-40 mg de simvastatina, los que serán seguidos por cinco años o hasta ocurrir 1.880 eventos como infarto no fatal o muerte cardiovascular, intentando confirmar si un tratamiento agresivo resulta más beneficioso que el convencional.

Por su parte, las investigaciones sobre la ateromatosis en el territorio periférico han experimentado un importante desarrollo paralelo, aunque algo retrasado. Recién en 1962, Rose propone<sup>18</sup> un estudio epidemiológico adecuado para evaluar la presencia de ateromatosis en los miembros inferiores, identificando los pacientes con claudicación intermitente, aquella variante de la isquemia crónica debida a oclusión arterial generalmente única, que se presenta en individuos más jóvenes, con menos ateromatosis difusa y mejor esperanza de sobrevivida. Su WHO/Rose Questionnaire, seguido prontamente por el Edinburgh Claudication Questionnaire,<sup>19,20</sup> permitió recién definir la claudicación como una manifestación específica de la enfermedad vascular periférica. Aunque altamente específicos, la baja sensibilidad de ambos pronto hizo indispensable buscar nuevos métodos para afinar la detección de la enfermedad arterial oclusiva. Pudo finalmente definirse que un examen detallado de los pulsos arteriales, factible en los miembros inferiores, constituye la parte más importante del examen físico para confirmar el diagnóstico, incluso considerando que hasta en el 10% de los adultos, incluyendo un 3% de asintomáticos,<sup>21</sup> puede ser imposible palpar algún pulso al examinar los femorales, tibiales posteriores y pedios.

Surgió luego el concepto del índice tobillo/brazo como el mejor test no invasivo para propósitos epidemiológicos, y prontamente los estudios con Doppler demostraron que la presión del tobillo se correlaciona estrechamente con los registros de la presión intraarterial, excepto cuando las arterias son poco compresibles como puede ocurrir en diabéticos.<sup>22-24</sup> También se sugirió utilizar la pletismografía *strain-gauge* para estos efectos suponiéndola más precisa, pero ésta es más difícil de utilizar. Desde entonces, un índice en reposo de 0,90 ofrece una sensibilidad superior a 95% para detectar enfermedad arterial con un grado tal como para traducirse ya en la angiografía, y un 100% de especificidad para identificar los individuos sanos<sup>25-28</sup> y, además, posteriormente el Edinburg Artery Study ha confir-

mado la buena correlación de este índice con la gravedad de la enfermedad.<sup>29</sup>

Aunque las estimaciones de la incidencia de claudicación intermitente como un marcador de aterosclerosis periférica pueden inducir a error ante una eventual ausencia de síntomas, poca especificidad en ancianos o incapacidad para deambular por diversas razones, cinco grandes estudios poblacionales establecen que ésta varía según la edad, desde 2/1000/año a los 35 años hasta 7/1000/año a los 75.<sup>30,31</sup> Su prevalencia ha sido mejor estudiada y según los grupos de población y métodos diagnósticos considerados oscila entre 0,6-9,2%, aunque siendo siempre mayor en los hombres. Si bien en el país carecemos de datos sobre su prevalencia, importantes estudios foráneos<sup>32-35</sup> coinciden en la cifra de 3-6% para hombres de 60 años, mientras que los estudios de prevalencia de enfermedad asintomática, los primeros en intentar un diagnóstico no invasivo precoz de la enfermedad periférica, la sitúan entre 0,9 y 22%, estableciendo su relación con la enfermedad sintomática como variable entre 1:0,9 y 1:6.

Está comprobado fehacientemente que los factores de riesgo de la enfermedad arterial periférica son los mismos de la enfermedad coronaria, incluso en los individuos más jóvenes,<sup>36</sup> como también que el mejor parámetro para predecir su deterioro es un índice T/B inferior a 0,5<sup>37</sup> y que el ritmo de progresión de la aterosclerosis de los miembros inferiores no parece modificarse por la presencia de hipertensión, aunque sí y fuertemente, por el tabaquismo y la diabetes. Por ello, a lo largo de su evolución los fumadores requerirán tres veces más cirugía reconstructiva que quienes dejan de fumar<sup>38</sup> y un 33% de los diabéticos estarán en riesgo de presentar en algún momento de su enfermedad una isquemia periférica crítica y un 21% requerirá una amputación mayor, en comparación al 19% y 3% de los no diabéticos.<sup>39</sup>

La progresión sistémica de la aterosclerosis entre los claudicantes es muy significativa, y los expone a una incidencia de infarto del miocardio no fatal anual de 1-3% y a un riesgo de angor e infarto cerebral que está muy por encima de los portadores asintomáticos. Por ello, la enfermedad oclusiva de los miembros inferiores debe ser considerada como un claro signo de enfermedad arterial difusa significativa y, más que la pérdida de un miembro, evento de baja ocurrencia en los claudicantes, el verdadero riesgo que enfrentan es sufrir una complicación cardiovascular o morir, y al menos doce estudios son coincidentes en estimar su mortalidad alejada como de un 30%, 50% y 70% a los 5, 10 y 15 años, estableciendo así su

pésimo pronóstico. De hecho el estudio CASS (Coronary Artery Surgery Study),<sup>40</sup> que comparó la supervivencia de 2.296 pacientes coronarios, con y sin enfermedad arterial periférica con la de 13.953 controles de ambos sexos mayores de 60 años, encontró que la mortalidad era un 25% mayor en aquellos con enfermedad periférica. Reafirman lo anterior dos estudios diferentes que totalizan 3.029 claudicantes y que encuentran una mortalidad diferenciada, a los dos años, de 1,7% y 6,9% y, a los cuatro años de 9,5% y 53,7%, según tuvieran el índice T/B inicial mayor o menor de 0,9.<sup>41,42</sup> La causa de muerte de los claudicantes es cerebrovascular en un 40-60% de los casos, por otros eventos vasculares en un 10-20% y no cardiovascular en un 20-30%.

Pese a la magnitud del problema y su oscuro pronóstico, no deja de llamar la atención que hasta hace poco los cirujanos vasculares, fuera de crear una variedad de ingeniosas técnicas quirúrgicas destinadas a paliar algunos de sus síntomas, hayan dado mínima importancia a la implementación de estrategias de prevención efectivas y novedosas, como las que reseñamos u otras, las que parecen preocupar más al cardiólogo. Recién en 1998 se publicó una primera revisión basada en evidencias, la que pudo reunir tan sólo siete estudios válidos que extrapolaban a la enfermedad vascular periférica los nuevos conceptos aprendidos en el territorio coronario en relación con la terapia hipolipemiente y los aplicaron en tratamientos de la aterosclerosis de los miembros inferiores.<sup>43</sup> Esta que incluyó 700 pacientes con claudicación, isquemia crítica o enfermedad asintomática sometidos a diversas medidas terapéuticas o hipolipemiantes, al evaluar mortalidad, incidencia de eventos no fatales, cambios angiográficos, del índice T/B y la distancia de claudicación, concluye que una reducción lipídica efectiva produce una reducción en la mortalidad, marcada aunque no significativa (OR 0,21, 95% CI 0,03-1,17) así como un pequeño cambio en la incidencia de eventos no fatales (OR 1,21, 95% CI 0,80-1,83). Dos de los estudios mostraron también una significativa reducción de la progresión angiográfica de la enfermedad (OR 0,47, 95% CI 0,29-0,76) y, aun cuando los cambios del índice T/B y la capacidad de marcha fueron inconsistentes, otros estudios mostraron una mejoría general de los síntomas, aunque imposible de combinar en un meta-análisis.

La prevalencia del accidente vascular cerebral en diversos países europeos se estima de 439-520 por 100.000 y la incidencia entre 90 y 300, con una media de 200 por 100.000 por año. En USA, bajó desde 192 por 100.000 en 1945 a 89 por 100.000

en 1980, siguiendo un sostenido descenso de 2% anual entre 1950-72 y 7% anual entre 1973-81, atribuido a mejor detección y tratamiento de la hipertensión. Su distribución, de acuerdo a diversos estudios europeos, es similar a la encontrada en Framingham; un 85% son infartos cerebrales isquémicos por embolia o trombosis, un 7% se deben a hemorragia intracerebral y 8% a hemorragias subaracnoideas<sup>44</sup> y su mortalidad global es alta, especialmente en las hemorragias en las que oscila entre 11-23% a los 30 días. La investigación sobre el rol etiológico de la aterosclerosis cerebrovascular en el AVE isquémico se inició tardíamente, ya que la propuesta de Raynaud, en 1862, que las crisis isquémicas transitorias ocurrían por vasoespasmo fue aceptada hasta la mitad del siglo pasado, cuando, con el advenimiento de la angiografía, se hizo evidente la presencia de una estenosis de la bifurcación carotídea en la mayoría de quienes lo sufrían. Ha transcurrido recién una década desde que los amplios estudios prospectivos como el NASCET (North American Symptomatic Endarterectomy Trial)<sup>45</sup> y el ECST (European Carotid Surgery Trial)<sup>46</sup> pudieron demostrar finalmente el elevado riesgo de sufrir un infarto ipsilateral de los pacientes sintomáticos y los portadores asintomáticos con estenosis carotídea grave (70-99%), así como el claro beneficio que obtienen si se les remueve quirúrgicamente la placa. Desde entonces, se han acumulado múltiples evidencias que confirman las ventajas del tratamiento quirúrgico comparado con el médico, en todas las estenosis carotídeas sintomáticas y las anatómicamente importantes y hemodinámicamente críticas, aunque sea aún imposible poder sostener, incluso con la reducida mortalidad y morbilidad que ofrecen manos experimentadas, que sea ventajosa la cirugía en las estenosis menores y no complicadas, cuyo manejo sigue siendo hasta el momento básicamente médico.

Se ha comprobado<sup>47</sup> que el 5% de los individuos mayores de 50 años presenta un soplo carotídeo asintomático, y 1% una estenosis grave, mayor de 75%. Chamber y Norris,<sup>48</sup> al explorar con Doppler soplos cervicales unilaterales, encontraron una estenosis de carótida interna mayor de 35% en el 61% de los casos, mientras que Zhu y Norris<sup>49</sup> encuentran una estenosis carotídea ipsilateral en el 45% de quienes habían sufrido un infarto cerebral, aunque grave sólo en el 29%. Señalan haber encontrado también una estenosis crítica en el 17% de los soplos asintomáticos, el 18% de quienes han tenido una CIT y el 1,2% de los controles sanos, sugiriendo que casi el 45% de los infartos isquémicos puede atribuirse a una

enfermedad de la bifurcación carotídea. Posteriores estudios de seguimiento les permiten afirmar que la incidencia global de eventos cerebrales isquémicos puede variar según el grado de estenosis, desde una cifra global de 1,7% hasta llegar a un 5,5% al año en las graves, y que el 80% de los eventos ocurren ipsilaterales a la arteria más estrecha en las estenosis menores y sólo en el 50% de las mayores. Plantean así, claramente, tanto la posibilidad que los episodios isquémicos pueden ocurrir en las estenosis no críticas, como que éstos no corresponden a una simple reducción del flujo como hasta entonces se creía, abriendo las puertas a las investigaciones actuales que han permitido definir con bastante exactitud la patogenia de las placas.

Es un hecho establecido que la ateromatosis no constituye sino a una forma muy particular de enfermedad inflamatoria fibroproliferativa sistémica, aunque con una distribución segmentaria y de carácter originalmente protector ante la acción de diversos agentes desencadenantes nocivos y que, cuando el estímulo dañino se prolonga puede hacerse excesiva y hasta claramente patológica, desencadenando un sostenido proceso de disfunción endotelial que inicialmente compromete casi siempre las zonas curvas de una o más arterias, usualmente al nivel de sus bifurcaciones,<sup>50-51</sup> para luego extenderse en forma paulatina en ambos sentidos afectando segmentos arteriales mayores, hasta finalmente ocluir uno o más vasos, con un ritmo al parecer dependiente de la persistencia de los factores de riesgo iniciales. Cada vez queda más claro que esta respuesta inflamatoria fibroproliferativa puede ser revertida, por lo menos en sus etapas iniciales, modificando los factores que la provocaron,<sup>52</sup> y ahora se intenta exhaustivamente dilucidar el crucial rol que parecen desempeñan los mecanismos moleculares de la inflamación, la trombosis y el endotelio tanto en la génesis como en la evolución de la enfermedad. En la aterosclerosis avanzada, la sintomatología podrá variar de acuerdo a la localización del proceso, aunque casi siempre será el resultado de la reducción paulatina del flujo a medida que progresa el estrechamiento arterial, o bien corresponde a su cese definitivo si la arteria se ha obliterado. Si el proceso ocurre en una arteria importante o única se traduce casi indefectiblemente, salvo cuando existe una red colateral adecuada, por la aparición brusca de una isquemia crítica, necrosis, gangrena o infarto según su localización, aunque debe tenerse presente que, cuando afecta arterias menores o múltiples, el proceso puede también ocurrir en forma casi asintomática. A la luz de los conocimientos actuales parece poco

sensato continuar creyendo que la aparición de síntomas isquémicos en diversos territorios obedezca siempre a este mecanismo, ya que se ha establecido, sin duda alguna, que buena parte de los eventos ocurren con mucha antelación al momento de ocurrir la reducción crítica del diámetro arterial, e, incluso, se sabe que la mayoría se producen en relación con placas de moderada magnitud y siempre ligadas a la aparición de una complicación de éstas, por lo que debe entenderse que se trata de un fenómeno susceptible de ocurrir en cualquier placa, cualquiera sea el grado de estenosis que provoque. La complicación más frecuente es la fragmentación de la placa, fenómeno de alta ocurrencia en aquellas inestables y que liberará detritus o material ateromatoso susceptible de embolizar a distancia y, con menor frecuencia, la ulceración u otro accidente en su superficie que deja expuesto el subendotelio altamente trombogénico, permitiendo la formación de un trombo que termina de ocluirla. Las complicaciones de las placas deben ser consideradas como el mecanismo de elección en la generación de síntomas y, como la mayoría ocurre mucho antes de la reducción del flujo, se hacen evidentes por episodios de microembolización que tienden a ser recurrentes. Estos se podrán apreciar claramente cuando ocurren en las extremidades, donde aparecerán áreas delimitadas de necrosis distal que rara vez comprometen la viabilidad (síndrome del "blue toe"), se apreciarán con dificultad cuando afectan el territorio visceral por lo profundo de estas estructuras, y deberán ser sospechados en el territorio cerebrovascular donde se manifestarán preferentemente como CIT.

Las publicaciones recientes del European Carotid Surgery Trial<sup>53</sup> confirman las observaciones iniciales del NASCET que la irregularidad de la superficie de las placas carotídeas constituye por sí misma un factor de riesgo independiente de infarto cerebral durante el manejo médico de la enfermedad, cualquiera sea el grado de estenosis, ya que lo incrementa en 1,8 veces. Un seguimiento alejado de la población inicial del NASCET recientemente publicado,<sup>54</sup> nos informa acerca de la evolución contralateral de quienes habían presentado inicialmente síntomas unilaterales, confirmando la importancia de la magnitud de una estenosis al constatar que la incidencia anual de infarto cerebral es de 1,6% en aquellas menores de 60% y de 3,2% en las de 60-99%, diferenciándolas así del 2,3% global anual reportado por el Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Además, dan cuenta que el 80% de los pacientes sintomáticos por un infarto cerebral nunca tuvo una crisis isquémica transitoria premonitoria.

Se sabe que, antes de extenderse en forma difusa, la ateromatosis produce un depósito focal de sustancias anormales en el espesor de la íntima<sup>55</sup> y que uno de los primeros cambios inflamatorios inducidos por la hipercolesterolemia es un aumento localizado de la permeabilidad endotelial y de la adherencia de leucocitos. Luego, y al parecer mediado por la misma disfunción inflamatoria, el LDL circulante penetra la íntima, transformándose en moléculas oxidadas de baja densidad altamente tóxicas tanto para el endotelio como la capa muscular. En forma simultánea, células T y numerosos monocitos atraviesan las uniones intercelulares del endotelio atraídos por estímulos quimiotácticos y penetran al subendotelio donde los monocitos, en presencia de las lipoproteínas oxidadas se transforman en macrófagos activados los cuales, a través de sus receptores denominados "scavenger" capturan el LDL oxidado que, incapaz de degradarse en sus lisosomas, tal como lo hace el LDL nativo, se acumula en su citoplasma formando las células espumosas, que luego de aglomerarse bajo la íntima constituirán la primera lesión característica de la aterosclerosis. Además de dañar los macrófagos el LDL oxidado, por su capacidad de atraer monocitos y activar el factor estimulador de colonias de macrófagos perpetúa la reacción inflamatoria, favoreciendo la llegada de nuevos monocitos que a su vez se transformarán en macrófagos. Mientras el lesivo estímulo de los factores de riesgo se mantenga, también lo hará la respuesta inflamatoria, y lo que comenzará como un simple mecanismo de defensa termina por desencadenar una enfermedad de la pared arterial, permitiendo la formación de una lesión más avanzada, la fibrolipídica, que contiene tejido conjuntivo, células musculares lisas en proliferación, macrófagos, linfocitos T y restos de necrosis. Al continuar el estímulo nocivo, se inicia un proceso de remodelación de la lesión fibrolipídica que se recubrirá de una cubierta fibrosa, constituida por fibras de músculo liso rodeadas de colágeno, fibras elásticas y glicoproteínas. La lesión avanzada, llamada placa fibrosa, protruye hacia el lumen y al degenerar su cubierta fibrosa podrá desencadenar su complicación.

Las lesiones macroscópicas iniciales de la íntima, las estrías lipídicas, son asintomáticas aunque al progresar y transformarse en placas inestables pueden hacerse sintomáticas, como también permanecer casi sin variación durante largos períodos de tiempo, originando en este caso una enfermedad bastante benigna. Hasta ahora, se ha podido demostrar que son inestables aquellas placas ateromatosas con gran contenido lipídico, abundantes células apoptóticas en su interior,<sup>56</sup> paredes con

pocos fibroblastos que le proporcionen firmeza y gran número de macrófagos activados, que no sólo secretan citoquinas y factores de crecimiento sino también enzimas hidrolíticas como las metaloproteinasas, capaces de degradar el colágeno y debilitarlas. Así, las placas de tipo ateromatoso son claramente más vulnerables y susceptibles de complicaciones que las de tipo fibroso. Una interesante teoría hemodinámica cree explicar la causa por la cual las placas son proclives a la complicación haciendo ver que, en presencia de una estenosis y de acuerdo al principio de Bernoulli, la velocidad del flujo aumenta a lo largo del segmento estrechado mientras la presión tangencial sobre sus paredes disminuye. Tanto en la zona proximal como distal existirá entonces flujo bajo pero también áreas de alta presión capaces de destacharla, permitiendo así la erupción del núcleo y su embolización.

Al estudiar<sup>57</sup> las características histopatológicas de las placas de ateroma removidas quirúrgicamente de pacientes sintomáticos, se comprueba que tienen mayor contenido lipídico y sanguíneo y su núcleo central excéntrico y próximo a la capa fibrosa que la separa del lumen o bien, que están ulceradas, y al analizar sus características inmunofenotípicas se encuentra en las sintomáticas una mayor cantidad de células inflamatorias, sobreexpresión de selectina-P y de marcadores procoagulantes trombomodulina y factor tisular en comparación con las asintomáticas y los controles,<sup>58</sup> sugiriendo que los cambios estructurales e inflamatorios resultan críticos en relación con la ruptura.

Si bien la angiografía convencional transversal o espiroidea, la angioTAC y la angioRNM pueden ser útiles para explorar algunas paredes arteriales, hasta el momento no permiten obtener informaciones útiles de aterosclerosis incipiente, ya que esta posibilidad está fuera del alcance de su definición. La ultrasonografía modo B de alta resolución es el primer método no invasivo verdaderamente útil para evaluar la morfología de las placas ateromatosas, y así predecir su riesgo. Inicialmente Gray-Weale consideró suficiente estudiar las placas precisando sólo su localización y magnitud, aunque pronto se hizo evidente la necesidad de caracterizarlas de acuerdo a su comportamiento ecográfico. Luego de su clasificación ultrasonográfica inicial en Tipo I: Placas uniformemente ecolucentes, Tipo II: Placas ecolucentes con menos de un 25% de áreas ecogénicas, Tipo III: Placas ecogénicas con menos de un 35% ecolucente, Tipo IV: Placas uniformemente ecogénicas, se pudo establecer que la mayoría de los pacientes sintomáticos tienen placas de Tipo I y II y los asintomáticos de Tipo III y IV, aunque los principales defectos de su caracteriza-

ción son la variabilidad entre observadores y las áreas no bien definidas entre las patógenas Tipo I y las estables Tipo IV. Posteriormente se las clasificó simplemente como homogéneas o heterogéneas aunque, si se analiza cuidadosamente dicha descripción, se puede concluir que aquellas consideradas homogéneas son predominantemente ecogénicas y las heterogéneas, predominantemente ecolucentes.<sup>59</sup>

Las clasificaciones más recientes consideran tanto la estructura ultrasonográfica como su ecogenicidad, y surgen de la comprobación que tanto la ecolucencia como la heterogeneidad de una placa se asocian con el criterio de inestabilidad y mayor posibilidad de ateroembolismo, lo que también ocurre en las placas heterogéneas ecolucentes cuya superficie presenta disrupción y ausencia de capa ecogénica.<sup>60-62</sup> Como se ha demostrado que en las estenosis avanzadas las placas con alto contenido lipídico o hemorragia son más inestables y propiamente a embolizar que las fibrosas ecogénicas, y también que las placas ecolucentes predominan en las carótidas sintomáticas y las ecogénicas en las asintomáticas, ahora se están realizando diversos análisis computacionales digitalizando la ecogenicidad de las placas para, y a partir de una imagen "normalizada", poder determinar, entre otros parámetros, su escala media de grises, a fin de predecir su composición y riesgo, ya que diversos estudios han encontrado buena correlación entre este índice y la presencia de lípidos, hemorragia intraplaca e infarto cerebral. Se mide la heterogeneidad, por la diferencia de ecogenicidad entre las áreas más ecogénicas y más ecolucentes dentro de la misma placa, sugiriéndose a partir de este análisis, que aquellas con escala media de grises bajo<sup>32</sup> tienen una alta incidencia de infarto cerebral, mientras que las que están por encima de este valor son de bajo riesgo.<sup>63-72</sup>

En las fronteras de la investigación de la aterosclerosis carotídea se han investigado otras características ultrasonográficas de las paredes arteriales que pudieran dejar en evidencia sus manifestaciones más precoces, y así se identificó como útil medir el grado de ensanchamiento de la interfase media/íntima, ya que refleja bien la magnitud del engrosamiento parietal incluso antes de la aparición de las placas, por lo que puede ser considerado como el primer signo objetivo realmente mensurable de aterosclerosis. Este método fue validado por Pignoli en 1986,<sup>73</sup> cuando al realizar ultrasonografía de alta resolución de arterias normales pudo demostrar *in vitro*, la presencia en sus paredes de un "pattern", constante y característico, consistente en dos líneas paralelas. Durante la disección

secuencial de las capas internas (íntima y media) y la adventicia producida por una infiltración ateromatosa incipiente, se obtiene una primera línea ecogénica que corresponde a la interfase entre la sangre del lumen y la íntima (que denominó línea I) y una segunda línea ecogénica, separada de la anterior por un espacio hipocogénico, que corresponde a la interfase entre la media y la adventicia (denominada línea M) y cuya distancia se correlaciona bien con el ensanchamiento de la media/íntima. Actualmente esta investigación se realiza con ultrasonografía modo-B midiendo, 2 cm por debajo de la bifurcación de la carótida común, la distancia entre la superficie luminal de la primera y segunda línea ecogénica, cuyo valor representa el ensanchamiento histológico de la íntima y la media en conjunto conocido como "íntima/media thickness" o IMT. Su valor normal al nivel carotídeo es hasta 0,75 mm, aunque con posterioridad se estableció que su magnitud puede aumentar linealmente con la edad, a razón de 0,008 mm/año<sup>74</sup> como encontrarse aumentada también en los fumadores, aunque no tengan otros factores de riesgo cardiovascular. Renton<sup>75</sup> demostró que la composición histológica de la interfase I-M carotídea es idéntica a la histología de la placa misma, concluyendo que como los procesos patológicos involucrados en el ensanchamiento I-M son los mismos de la formación de la placa, ésta representaría entonces los cambios ateroscleróticos más precoces.

Se esperaba encontrar un IMT carotídeo elevado en los sujetos con enfermedades vasculares establecidas, y pronto se le encontró aumentado tanto en los hipercolesterolémicos como en los diabéticos no insulino dependientes.<sup>76-78</sup> Posteriormente, no sólo se han identificado al nivel del LDL, el tabaquismo y la hipertensión sistólica como los mayores factores de riesgo para su incremento, sino también el estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) y otros,<sup>79,81</sup> lo han relacionado positivamente con los factores de riesgo mayores de la aterosclerosis. Así, el IMT representa un efectivo y novedoso método tanto para demostrar una aterosclerosis incipiente, ya que este parámetro representa la suma del riesgo cardiovascular de cada sujeto, sino para monitorizar su evolución en el tiempo,<sup>82-83</sup> aunque en nuestro medio su existencia ha pasado casi inadvertida pese a su accesibilidad, reproductibilidad y sencillez. Aunque escasos, ya hay algunos estudios sobre la medición aislada del IMT de la femoral común y de ambos parámetros combinados, los que parecen útiles para obtener una estimación más precisa del entorno aterosclerótico en los casos de hiperlipemia familiar.<sup>84-86</sup>

Por las facilidades que ofrece una exploración seriada con Eco-Doppler de arterias superficiales como las carótidas, la progresión de la aterosclerosis extracraneana ha sido estudiada en buena forma en comparación con la periférica. Siguiendo durante 24 meses estenosis moderadas de la carótida interna (50-79%) sintomáticas, no hemisféricas o asintomáticas, Sumner encontró un 16% de progresión global, aunque un 79% entre quienes presentaron un accidente isquémico cerebral durante el seguimiento.<sup>87</sup> Por su parte Liapis<sup>88</sup> controló durante diez años con un Eco-Doppler semestral a 290 estenosis carotídeas asintomáticas y a 152 sintomáticas, todas menores de 50%, cuya magnitud inicial clasificó arbitrariamente en ocho grupos diferentes basándose en las imágenes modo-B y criterios de velocidad. Pudo comprobar que hubo una progresión significativa de la estenosis sólo en 82 casos (19%), con una tasa media de 15% anual (rango 5-50%) y mayor en las placas uniformemente ecoluculentas, características que junto a la presencia de enfermedad coronaria, estima tendrían significativa correlación con la progresión, a diferencia del sexo, edad, presencia de hipertensión o diabetes, estado neurológico inicial, tabaquismo e hipercolesterolemia, a los que asigna un papel no significativo.

La asociación entre enfermedad cerebrovascular y periférica ha sido destacada en forma muy reciente luego de comprobarse que el 57% de los pacientes vasculares tiene, además, una estenosis carotídea menor de 30% y el 20% una de 60-99%<sup>89</sup> o, como lo destaca también el estudio SMART<sup>90</sup> de enfermos vasculares periféricos de los Países Bajos realizado en Utrecht, un 14% tiene por lo menos una estenosis carotídea unilateral y superior a 50%, prevalencia que se incrementa hasta llegar a 50% si presentan además ciertos factores de riesgo como peso, talla y masa corporal reducidos, presión media elevada con diastólica baja, angina e índice T/B reducido.

Existen diferentes aspectos novedosos y de reciente desarrollo en relación con las posibilidades de intervención de la enfermedad aterosclerótica, intentando prevenirla, detenerla o reducir sus consecuencias especialmente durante su período inicial y hemodinámicamente no crítico, y aunque éstos son básicamente médicos, serán del más alto interés para cualquier tratante y, en forma especial, para los cirujanos vasculares. Estos serán expuestos con posterioridad y en forma separada, y seguidos por la experiencia clínica obtenida después de aplicar estos conceptos en el manejo prolongado de 319 casos de aterosclerosis extracraneana no crítica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dawber T, Moore F: Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health* 1957; 47: 4.
2. Kannel W, Castelli W *et al*: Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Int Med* 1971; 74: 1-12.
3. Castelli W, Garrison R, Wilson P *et al*: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. *JAMA* 1986; 256: 2835-8.
4. Castelli W: The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986; 112: 432-7.
5. Assmann G, Schulte H: Triglycerides and atherosclerosis: results from the Prospective Cardiovascular Münster Study *Atherosclerosis Rev* 1991; 22: 51-7.
6. Garg A, Grundy S: Diabetic dyslipidemia and its therapy. *Diabetes Rev* 1997; 5: 425-33.
7. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
8. Frick M, Elo O, Haapa K *et al*: Helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
9. Shepherd J, Cobbe S *et al*: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia (West of Scotland Study). *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
10. Downs J, Clearfield M, Whitney E *et al*: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in man and woman with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
11. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
12. Sacks F, Pfeffer M, Moye L *et al*: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
13. Tomkin A, Simos R *et al*: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol level. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349.
14. Farmer J: Aggressive lipid therapy in the statin era. *Progress Cardiovasc Dis* 1998; 41: 71-94.
15. Pitt B, Waters D, Brown W *et al*: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
16. McCormick L, Black D, Waters D *et al*: Rationale, design, and baseline characteristics of a trial comparing aggressive lipid lowering with atorvastatin versus revascularisation treatments (AVERT). *Am J Cardiol* 1997; 80: 1130-3.
17. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators: The effect of aggressive lowering of C-LDL



- levels and low dosis anticoagulation on obstructive changes in saphenous vein coronary artery bypass graft. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-62.
18. Rose G: The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull WHO* 1962; 27: 645-58.
  19. Leng G, Fowkes F: The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1101-9.
  20. Task Working Group. Peripheral Arterial Disease. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Int Angiol* 2000; 19(Suppl I): 5-35.
  21. Stoffers H, Kester A, Kaiser V *et al*: Diagnostic value of signs and symptoms associated with peripheral arterial occlusive disease seen in general practice: a multivariate approach. *Med Decis Making* 1997; 17: 61-70.
  22. Scroll M, Munck O: Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women. *J Chron Dis* 1981; 34: 261-9.
  23. Stegall H, Kardon M, Kemmerer W: Indirect measurement of arterial blood pressure by Doppler ultrasound sphygmomanometry. *J Appl Physiol* 1968; 25: 793-8.
  24. Neilsen P, Bell G, Lassen N: Strain gauge studies of distal blood pressure in normal subjects and in patients with peripheral arterial disease in analysis of normal variation and reproducibility and comparison to intraarterial measurements. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 31(Suppl 128): 103-9.
  25. Bernstein E, Fronck A: Current status of the non-invasive tests in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Surg Clin North Am* 1982; 62: 473-87.
  26. Carter S: Indirect systolic pressure and pulse waves in arterial occlusive disease of the lower extremities. *Circulation* 1968; 37: 624-38.
  27. Yao S: New techniques of objective arterial evaluation. *Arch Surg* 1973; 106: 600-4.
  28. Laing S, Greenhalgh R: The detection and regression of asymptomatic peripheral arterial disease. *Br J Surg* 1983; 70: 628-30.
  29. Fowkes F, Housley E, Cawood E *et al*: Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 384-92.
  30. Smith W, Woodward M, Tunstall-Pedoe H: Intermittent claudication in Scotland. En: Fawkes FGR (ed). *Epidemiology of Peripheral Vascular Disease*. London: Springer-Verlag 1991; 109-11.
  31. Stoffers H, Kaiser V, Knottnerus J: Prevalence in general practice. En: Fowkes FGR (ed). *Epidemiology of Peripheral Vascular Disease*. London: Springer-Verlag 1991; 114-5.
  32. Meijer W, Hoes A, Rutgers D *et al*: Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 185-92.
  33. Stoffers H, Rinkens P, Kester A *et al*: *Int J Epidemiol* 1996; 25: 282-90.
  34. Gofin R, Kark J, Friedlander Y *et al*: Peripheral vascular disease in a middle-aged population sample. The Jerusalem Lipid Research Clinic Prevalence Study. *Isr Med Sci* 1987; 23: 157-67.
  35. Widmer L, Greensher A, Kannel W: Occlusion of peripheral arteries: a study of 6.400 working subjects. *Circulation* 1964; 30: 836-42.
  36. Kröger K, Buss C, Goyen M *et al*: Risk factors in young patients with peripheral atherosclerosis. *Int Angiol* 2000; 19: 206-11.
  37. Dormandy J, Murray G: The fate of the claudicant a prospective study of 1.969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 131-3.
  38. Cronenwett J, Warner K, Zelenock G *et al*: Intermittent claudication. Current results of nonoperative management. *Arch Surg* 1984; 119: 430-6.
  39. McDaniel M, Cronenwett J: Basic data related to the natural history of intermitent claudication. *Ann Vasc Surg* 1989; 3: 273-7.
  40. Eagle K, Rihal C, Foster E *et al*: Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; 5: 1091-5.
  41. Vogt M, Cauley J, Newman A *et al*: Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 465-9.
  42. Newman A, Sutton-Tyrell K, Vogt M *et al*: Morbidity and mortality in hypertensive adults with low ankle-arm blood pressure index. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 487-9.
  43. Leng G, Price J, Jepson R: Cochrane Review. Lipid Lowering Therapy in the treatment of Lower Limb Atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16: 5-6.
  44. Rose C: Epidemiology and cost of stroke. En: Bernstein E, Callow A, Nicolaides A *et al*: *Cerebral Revascularisation*. London: Med Orion ed 1993; 3-13.
  45. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effects of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-52.
  46. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group MCR European Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-40.
  47. Bornstein N, Norris J: Management of patients with asymptomatic neck bruits and carotid stenosis. En: Barnett H, Hachinski V (ed). *Neurologic Clinics, Cerebral Ischemia: Treatment and Prevention*. WB Saunders Co 1962; 269.
  48. Chambers B, Norris J: Clinical significance of asymptomatic neck bruits. *Neurology* 1985; 35: 742.
  49. Zhu C, Norris J: Role of carotid stenosis in ischaemic stroke. *Stroke* 1990; 21: 1131.
  50. Ross R: Atherosclerosis - an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 139: 419-20.
  51. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-8.

52. Poblete R: Regresión de la aterosclerosis carotídea. *Rev Chil Cir* 2000; 52: 547-54.
53. Rothwell P, Gibson R, Warlow C: Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis; On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 2000; 31: 615-21.
54. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P *et al*: The cause and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1693-700.
55. Florenzano F: Fisiopatología de la placa aterosclerótica. *Rev Méd Clínica Las Condes* 2000; 11: 49-56.
56. Jacob T, Ascher E, Hingorani A *et al*: Differential proteolytic activity and induction of apoptosis in fibrous versus atheromatous plaques in carotid atherosclerotic disease. *J Vasc Surg* 2000; 33: 614-20.
57. Pedro L, Pedro M, Goncalves I *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.
58. Schumacher H, Kaiser E, Schnabel Ph *et al*: 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.
59. Reilly L, Lusby R, Hughes L: Carotid plaque histology using real-time ultrasonography. *Am J Surg* 1983; 146: 188-93.
60. Gray-Weale A, Graham J, Bourne J *et al*: Carotid atheroma. Comparison of B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy pathology. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 676-81.
61. Stephen C, Gray-Weale A, Byrne K *et al*: Carotid atheroma: ultrasound appearance in symptomatic and asymptomatic vessels. *Aust NZ J Surg* 1989; 59: 529-34.
62. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaidis A *et al*: Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution realtime ultrasonography. *Br J Surg* 1995; 80: 1274-7.
63. El Barghouty N, Levine T, Ladva S *et al*: Histological verification of computerized carotid plaque characterization. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 414-6.
64. El-Barghouty N, Nicolaidis A, Bahal V *et al*: The identification of the high risk carotid plaque. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 470-8.
65. Cave E, Pugh N, Wilson R *et al*: Carotid artery duplex scanning: Does plaque echogenicity correlate with patient symptoms? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 77-81.
66. AbuRahma A, Covelli M, Robinson P *et al*: The role of carotid Duplex ultrasound in evaluating plaque morphology: Potential use in selecting patients for carotid stenting. *J Endovasc Surg* 1999; 6: 59-65.
67. Reid D: Carotid plaque characterization: Helpful to endarterectomy and endovascular surgeons. *J Endovasc Surg* 1998; 5: 247-50.
68. Gronholdt M, Wiebe B, Laursen H *et al*: Lipid-rich carotid artery plaques appear echolucent on ultrasound B-mode images and may be associated with intraplaque haemorrhage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 429-45.
69. Jmor S, El-Atrozy T, Griffin M: Grading internal carotid artery stenosis using B-mode ultrasound (in vivo study). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 315-22.
70. Sumner D, Faught W, Mattos M *et al*: Duplex carotideo: nuevos criterios de velocidad basados en el análisis de las características receptor-operador para el umbral de estenosis utilizado en los trials carotideos. *Arch Cir Vasc* 1999; 8: 167.
71. El-Barghouty A, Nicolaidis A, Tegos T *et al*: The relative effect of carotid plaque heterogeneity and echogenicity on ipsilateral cerebral infarction and symptoms of cerebrovasc disease. *Int Angiol* 1996; 15: 300-6.
72. Biasi G, Sampaolo A, Mingazzini P *et al*: Computer analysis of ultrasonic plaque echolucency in identifying high carotid bifurcation lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 476-9.
73. Pignoli P, Tremoli E, Poli A *et al*: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 6: 1399-406.
74. Veller M, Fisher C, Nicolaidis A *et al*: Measurement of the ultrasonic intima-media complex in normal subjects. *J Vasc Surg* 1993; 17: 719-25.
75. Renton S: High resolution and arterial wall changes in early atherosclerosis M.S. thesis. University of London, 1994.
76. Poli A, Tremoli E, Colombo A *et al*: Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall-thickness in hypercholesterolaemic patients. A new model for the quantification and follow of preclinical atherosclerosis in living subjects. *Atherosclerosis* 1988; 70: 253-61.
77. Geroulakos G, Ramaswani G, Veller M *et al*: Arterial wall changes in type 2 diabetic subjects. *Diabetic Med* 1994; 11: 692-5.
78. Salonen R, Salonen J: Determinants of carotid intima media thickness: A population based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Int Med* 1991; 229: 225-31.
79. Tell G, Evans G, Folsom A *et al*: Dietary fat intake and carotid artery wall thickness: The Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 979-89.
80. Rietzschel E, De Buyzere M, Duprez D *et al*: Interchangeability of carotid and femoral intima-media thickness in risk stratification. *Int Angiol* 2001; 20: 38-46.
81. Hurwitz N, Netterstrom B: The intima media thickness and coronary risk factors. *Int Angiol* 2001; 20: 118-25.

82. El-Barghouty N, Elkeles R, Nicolaidis A *et al*: The ultrasonic evaluation of the carotid intima-media thickness and its relation to risk factors of atherosclerosis in normal and diabetic population. *Int Angiol* 1997; 16: 50-4.
83. Kanters S, Elgersma O, Banga J *et al*: Reproducibility of measurements of intima-media thickness and distensibility in the common carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16: 28-35.
84. Wittekoek M, De Groot E, Prins E *et al*: Differences in intima-media thickness in the carotid and femoral arteries in familial hypercholesterolemic heterozygotes with and without clinical manifestations of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1999; 146: 271-9.
85. Van Den Berkmortel F, Smilde T, Wollersheim H *et al*: Intima-media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis* 2000; 150: 397-208.
86. Stensland-Bugge E, Bonna K, Joakimsen O: Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromso Study. *Stroke* 1997; 28: 1972-80.
87. Summer D, Mansour M, Mattos M *et al*: Historia natural de la estenosis moderada de la carótida interna en pacientes sintomáticos, no hemisféricos y asintomáticos. *Arch Cir Vasc* 1999; 8: 173-4.
88. Liapis Ch, Kakisis J, Papavassiliou V *et al*: Internal carotid artery stenosis: Rate of progression. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 111-7.
89. Alexandrova N, Gibson W, Norris J: Estenosis de la arteria carótida en la enfermedad vascular periférica. *Arch Cir Vasc* 2000; 9: 103-5.
90. Simons P, Algra A, Eikelboom B *et al*: Estenosis de la arteria carótida en pacientes con enfermedad vascular periférica: Estudio SMART. *Arch Cir Vasc* 2000; 9: 106-8.