

Composición y biomecánica de placas de ateroma carotídeas.

Análisis comparativo de la distensibilidad arterial a lo largo del eje longitudinal en arterias carótidas control y con placas de ateroma de diferente composición

Dres. Federico Farro¹, Ignacio Farro¹, Juan Torrado¹, Yanina Zócalo², Ricardo L. Armentano³, Ricardo Lluberas⁴, Daniel Bia⁵

Resumen

Introducción: la enfermedad aterosclerótica y sus complicaciones constituyen la causa más frecuente de muerte en el mundo. Un análisis de la relación entre parámetros estructurales y mecánicos de las placas de ateroma carotídea (PAC) es mandatorio a la hora de aumentar nuestros conocimientos en torno a los mecanismos que favorecerían la fatiga mecánica del material de la placa y su complicación.

Objetivos: analizar la distensibilidad carotídea en sujetos sanos y con PAC según su composición estructural.

Métodos: se estudiaron 100 sujetos asintomáticos con PAC (n=36) y sin PAC (n=64). Se clasificaron las PAC según la mediana de niveles de grises y mapeo por color en lipídicas (L), fibrolipídicas (FL) y fibrosas/calcificadas (FC). Se combinó ultrasonido modo-B con tonometría de aplanamiento y se cuantificó la distensibilidad a lo largo del eje longitudinal en cinco sectores a nivel de la PAC y de la arteria carótida normal.

Resultados: se clasificaron 71 PAC (35 L, 16 FL y 20 FC), todas se encontraron en segmentos arteriales con menores niveles de distensibilidad comparado con las arterias sanas. Las PAC FC mostraron mayor rigidez a nivel del hombro proximal en comparación con las L y FL que se comportan de manera más homogénea en todos sus sectores.

Conclusión: las PAC L y FL (consideradas de mayor riesgo) no presentaron el cambio significativo de rigidez parietal observado en las PAC FC, consideradas de menor riesgo de complicación. Estas diferencias biomecánicas relacionadas con la composición global de la PAC podrían tener una implicancia en la patogenia de la complicación de placa.

Palabras clave: PLACA DE ATEROMA CAROTÍDEA, ULTRASONIDO DE ALTA RESOLUCIÓN, DISTENSIBILIDAD CAROTÍDEA

Premio al Mejor Tema Libre en el 28º Congreso Uruguayo de Cardiología 2012

1. Médico, Grupo Hemodinámica Cardiovascular, CUiiDARTE.

2. Médico, Prof. Adjunto, Depto. Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Directora Clínica, CUiiDARTE. Investigador (Nivel 1), Sistema Nacional de Investigadores, Agencia Nacional de Investigación e Innovación. Investigador (Grado 3), PEDECIBA-Biología. Colaborador Calificado, Depto. Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

3. Prof. Agregado Depto. Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Co-Director, CUiiDARTE. Investigador (Nivel 2), Sistema Nacional de Investigadores, Agencia Nacional de Investigación e Innovación. Investigador (Grado 5), PEDECIBA-Biología. Colaborador Calificado, Depto. Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

4. Médico, Cardiólogo, Prof. Director Depto. Cardiología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Co-Director, CUiiDARTE.

5. Prof. Adjunto Depto. Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Co-Director/Coordinador General, CUiiDARTE. Investigador (Nivel 1), Sistema Nacional de Investigadores, Agencia Nacional de Investigación e Innovación. Investigador (Grado 4), PEDECIBA-Biología. Colaborador Calificado, Depto. Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Instituciones participantes: Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUiiDARTE; www.cuiidarte.fmed.edu.uy).

Departamento de Cardiología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUiiDARTE) y Centro Cardiovascular Universitario (CCU).

Correspondencia: Dr. Daniel Bia. Co-Director / Coordinador General. Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUiiDARTE). General Flores 2125, CP: 11800. Correo electrónico: dbia@fmed.edu.uy

Recibido octubre 10, aceptado diciembre 26, 2013

Summary

Introduction: the atherosclerotic disease and its complications are the most frequent cause of death in the world. An analysis of the relationship between structural and mechanic parameters of the carotid atherome plaque (CAP) is mandatory in the need of improving our knowledge concerning the mechanisms that would favor the mechanic fatigue of the plaque material and its complication.

Objectives: analyze the carotid distensibility in healthy persons and with patients with CAP according to their structural composition.

Methods: 100 asymptomatic individuals were studied, with CAP (n=36) and without CAP (n=64). CAP persons were classified according to the standard levels of greys and color mapping in lipidic (L), fibrolipidic (FL) and fibrous/calcified (FC). B-mode Ultrasound with applanation tonometry were combined and the distensibility was quantified along the longitudinal axis in five sectors to the level of the CAP and in the normal carotid artery.

Results: 71 CAP (35 L, 16 FL y 20 FC) were classified all in low-level distensibility arterial segments compared to healthy arteries. The FC CAP showed more rigidity in the proximal shoulder compared to the L and FL that behave more homogeneously in all their sectors.

Conclusion: the L and FL CAPs (considered of major risk) did not present the parietal rigidity significant change observed in the FC CAP, considered of low complication risk. These biomechanic differences related to the global composition of the CAP could have an implication in the pathogenesis of the plaque complication.

Key words: CAROTID ATEROME PLAQUE, HIGH RESOLUTION ULTRASOUND, CAROTID DISTENSIBILITY.

Introducción

La enfermedad aterosclerótica y sus complicaciones constituyen la causa más frecuente de muerte y discapacidad en el mundo⁽¹⁾. El significado clínico de detectar placas de ateroma carotídeas (PAC) trasciende a la potencial ocurrencia de ataques cerebrovasculares⁽²⁾. Desde el enfoque cardiológico, la presencia de PAC tiene un importante valor en la determinación del riesgo cardiovascular (CV)^(3,4) y constituye un elemento predictor independiente de muerte⁽⁵⁾ y eventos coronarios⁽⁶⁻⁸⁾.

Si bien se ha demostrado que la presencia de PAC estratifica al paciente en un riesgo elevado de sufrir eventos CV, no todos los pacientes portadores de PAC se encuentran expuestos al mismo riesgo. Los factores asociados a vulnerabilidad de las placas y los mecanismos determinantes de la complicación (por ejemplo, ruptura) de las mismas son complejos y dependerían de características morfológicas y estructurales (por ejemplo, presencia de un casquete fibroso fino, gran núcleo lipídico, hemorragia intraplaca, infiltrado inflamatorio activo), así como de factores biomecánicos de las placas de ateroma y de los sectores arteriales adyacentes⁽⁹⁻¹¹⁾. La ultrasonografía combinada con el análisis de la mediana de niveles de grises (MNG) de los píxeles que componen la imagen de la PAC constituyen una herramienta útil para evaluar no invasivamente la composición de la PAC y contribuir a determinar el riesgo de complicaciones⁽¹²⁻¹⁴⁾. Al respecto, se ha evidenciado que las PAC estructuralmente anecogénicas/hipoecogénicas, con una MNG baja, se correlacionan con mayor contenido lipídico/hemorrágico y riesgo de complicaciones^(15,16).

El análisis de parámetros biomecánicos y de su potencial relación con características estructurales de las placas podría contribuir a aumentar el conocimiento en relación con los mecanismos que favorecerían la fatiga mecánica del material y la complicación de placa^(11,17). Al respecto, si bien se han utilizado modelos para evaluar el comportamiento mecánico de las PAC^(9,10,17), pocos estudios (con técnicas costosas y de baja disponibilidad) han comparado propiedades mecánicas entre PAC de diferente contenido estructural⁽¹¹⁾.

En ese contexto, los objetivos del presente trabajo son:

- 1) Clasificar PAC, diagnosticadas en sujetos asintomáticos, en función de la composición de las placas determinada por la MNG de imágenes obtenidas con ultrasonografía (modo-B).
- 2) Analizar las características biomecánicas de las PAC en el eje longitudinal a partir del estudio de la distensibilidad local, considerando su composición.
- 3) Comparar las características biomecánicas de carótidas con PAC con sitios correlativos de arterias carótidas controles, sin enfermedad aterosclerótica manifiesta.

Revisión de la literatura

Composición de placas de ateroma carotídeas: análisis a partir de imágenes obtenidas mediante ultrasonido

Estudios multicéntricos randomizados han establecido el beneficio de la endarterectomía carotídea en pacientes con PAC sintomáticas o asintomáticas de-

pendiendo del porcentaje de estenosis que imponen al flujo sanguíneo arterial⁽¹⁸⁻²¹⁾. Sin embargo, una revisión posterior de dichos trabajos evidenció que una gran proporción de pacientes bajo tratamiento médico exclusivo permanecían asintomáticos durante el período de seguimiento a pesar de presentar lesiones estenóticas de alto grado, y que en algunos casos, pacientes con estenosis moderadas experimentaban síntomas neurológicos⁽²²⁾. Esto sugirió que la información del porcentaje de estenosis, analizado de manera aislada, no es suficientemente sensible y específico como marcador de riesgo de eventos cerebrovasculares⁽¹⁴⁾.

El ultrasonido de alta resolución constituye un método para la evaluación de las arterias carótidas⁽⁸⁾ que permite detectar PAC y determinar el porcentaje de estenosis. Adicionalmente, la aplicación de ultrasonido en la evaluación vascular ofrece la posibilidad de determinar la composición de las PAC en función del análisis de la ecogenicidad⁽²³⁾.

Los primeros trabajos que utilizaron ultrasonografía para valorar la composición y estructura de las PAC empleaban el análisis de la ecogenicidad de las imágenes de la PAC a partir de lecturas visuales directas⁽²⁴⁾. Si bien los resultados de dichos estudios concordaban que las PAC anecogénicas/hipoecogénicas (correlacionadas con contenido lipídico/hemorrágico; tipos 1 y 2 de la clasificación de Gray-Weale [CGW]) poseen un mayor riesgo en comparación con PAC hiperecogénicas (correlacionadas con contenido fibroso/calcificado; tipos 3 y 4 de CGW) de sufrir eventos adversos^(15,16), se basaban en diferentes sistemas de clasificación y definiciones morfológicas/estructurales^(13,25). Adicionalmente se había reportado baja reproducibilidad, con resultados variables y pobre concordancia interobservador, fundamentando la necesidad de contar con métodos estandarizados que aportaran objetivamente datos cuantitativos del análisis composicional de la PAC^(13,14,26).

En los últimos años se propuso la utilización de un método ultrasonográfico combinado con procesamiento computacional para determinar la composición estructural de las PAC de manera objetiva. El análisis comparativo con estudios histopatológicos permitió la validación del método. El mismo consiste en determinar la ecogenicidad global de la PAC a partir de la determinación de la MNG de los píxeles que componen la PAC en la imagen ecográfica^(13,14,27), diferenciando PAC de distinta ecogenicidad asociadas a distinto pronóstico clínico⁽¹²⁾. A su vez, la incorporación de un mapeo automatizado por colores de los componentes de la PAC mejoraría la predicción de eventos cerebrovasculares⁽²⁸⁾ y facilitaría la interpretación de la imagen^(13,29).

Análisis histopatológicos establecieron que la cuantificación de la variabilidad regional (heterogeneidad) de los constituyentes de la PAC también era una característica estructural crítica en la evaluación del riesgo de eventos cerebrovasculares⁽³⁰⁾. Las PAC heterogéneas, que se presentan con un complejo patrón de ecogenicidad con al menos un área hipoecogénica, conllevan mayor riesgo de síntomas neurológicos en comparación con aquellas PAC homogéneas⁽¹⁴⁾. No obstante, las características combinadas de hipoecogenicidad y homogeneidad también estratifican a las PAC en alto riesgo de síntomas neurológicos⁽³⁶⁾. Por otra parte, la evaluación de la distribución de los diferentes componentes y de la heterogeneidad de la PAC mejora la sensibilidad y especificidad en la detección de hemorragia intraplaca, espesores de casquete fibroso $< 80 \mu\text{m}$ y determinación de la localización del core lipídico en la superficie (características asociadas a alto riesgo de eventos cerebrovasculares), sobre el estudio de la ecogenicidad realizado de manera aislada⁽²³⁾. Consecuentemente se ha promovido caracterizar la distribución y heterogeneidad de los constituyentes de la PAC utilizando técnicas similares a MNG o mapeo por color aplicadas a distintas capas de la PAC (desde la superficie a la profundidad), con el fin de identificar diferencias regionales que serían anuladas por métodos basados en promedios globales^(28,32).

Importancia de la biomecánica de las arterias carótidas: rol de la distensibilidad carotídea

La evaluación de la rigidez arterial ha cobrado interés clínico desde la publicación de trabajos que evidenciaron que el aumento de la rigidez arterial (descenso de la distensibilidad) constituye el determinante más importante del incremento de la presión arterial sistólica y de pulso en países industrializados y se asocia a complicaciones y eventos cardiovasculares, incluyendo hipertrofia ventricular izquierda, falla cardíaca, formación y ruptura de aneurismas, y un gran factor contribuyente de enfermedad de pequeño vaso, aterosclerosis, accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio y falla renal⁽³³⁻³⁵⁾. La rigidez arterial y sus cambios pueden evaluarse a partir de diferentes abordajes metodológicos y mediante distintos parámetros⁽³⁴⁾. En particular, la combinación de ultrasonido de alta resolución, sumado a la medición de la presión arterial periférica mediante esfigmomanometría y utilización de funciones de transferencia y técnicas mecanográficas, permite evaluar en forma no invasiva propiedades mecánicas de sectores concretos del árbol arterial (por ejemplo, arterias carótidas)^(33,34).

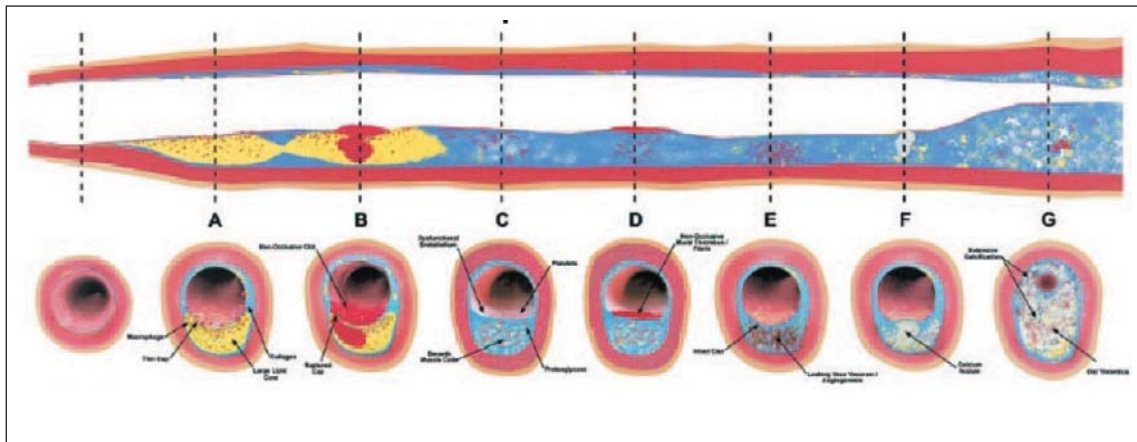


Figura 1. Representación de los diferentes tipos de placas vulnerables. A, placa con gran núcleo lipídico y fino casquete fibroso. B, ruptura de placa con trombo suboclusivo. C, erosión de placa. D, placa horadada con trombo suboclusivo. E, hemorragia intraplaca secundaria a la fuga de la vasa vasorum. F, núcleo calcificado protruyendo hacia la luz. G, placa con estenosis crónica con severa calcificación, trombos antiguos y excentricidad de la luz. Figura modificada de Naghavi y colaboradores⁽¹⁾.

La *distensibilidad local a nivel carotídeo* ha sido evaluada en estudios multicéntricos en los que se demostró su asociación con aterosclerosis en diferentes lugares del árbol arterial⁽³⁶⁾ y con la incidencia de ataques cerebrovasculares⁽³⁷⁾. Adicionalmente, un descenso de la distensibilidad carotídea se ha asociado a aumento de la calcificación aórtica⁽³⁸⁾ y ha mostrado ser marcador independiente de riesgo CV^(39,40).

Biomecánica de la placa de ateroma carotídea y su complicación

El término placa vulnerable se ha usado en la literatura médica con diferente significado^(1,41). Actualmente se utiliza para definir aquellas placas de ateroma susceptibles a complicaciones, es decir, con elevada probabilidad de producir rápida progresión, presentar accidentes de placa (ruptura, fisura, erosión, nódulos calcificados), generar trombosis y convertirse en placas culpables de eventos cardiovasculares⁽¹⁾. Diferentes hallazgos anátomo-patológicos han sido identificados en una placa de ateroma como elementos de mayor vulnerabilidad. Se destacan, entre ellos, la rotura de placa con o sin trombo sobrepuesto, la presencia de un casquete fibroso fino con un gran core lipídico, hemorragia intraplaca, un gran infiltrado inflamatorio activo o la estenosis crítica de la luz arterial por la extensión crónica de una placa excéntrica^(23,42). En la figura 1 se observa la representación esquemática clásica de la clasificación histopatológica de los diferentes tipos de placas vulnerables tomado de Naghavi y colaboradores⁽¹⁾.

Los mecanismos de ruptura de una placa de ateroma son complejos y dependen de características morfológicas y estructurales así como de factores

biomecánicos de las placas de ateroma y de los sectores arteriales adyacentes⁽⁹⁻¹¹⁾. Un modelo biomecánico de la complicación de las placas de ateroma indicaría que tensiones de diferente dirección en la placa de ateroma y/o entre sectores arteriales adyacentes, producidas por cambios cíclicos de presión arterial a lo largo del tiempo, podrían determinar alteraciones parietales que promuevan accidentes de placa por “fatiga” biomecánica, que podría ser diferente en función de las propiedades de los materiales que componen la PAC y su entorno^(11,43,44). Es aceptado, al respecto, que la ruptura de una placa de ateroma posiblemente ocurra cuando las fuerzas de carga excedan la resistencia del material de la PAC⁽⁴³⁾. El análisis de los mecanismos biomecánicos de la complicación de una placa de ateroma han sido mayoritariamente evaluado en la dirección circunferencial de la arteria (deformación radial)⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Investigadores como Cheng y colaboradores demostraron que el valor de la tensión circunferencial máxima a la que estaban sometidas las placas de ateroma de pacientes sintomáticos superaba al triple de aquella registrada en placas de pacientes asintomáticos⁽⁴⁷⁾. Por otro lado, una placa con gran núcleo lipídico excéntrico, característica morfoestructural asociada a elevado riesgo, podría significar una desventaja mecánica al redistribuir la tensión circunferencial a la región del “hombro de la placa”⁽⁴³⁾. La tensión impuesta sobre las placas usualmente se concentra en dicho lugar⁽⁴³⁾, alcanzando valores máximos⁽⁴⁸⁾, y es donde la capa fibrosa es más fina y probablemente se erosione o fracture más fácilmente⁽⁴³⁾. Según un reporte de Richardson y colaboradores, aproximadamente en el 60% de los casos, esta es el área en donde la capa fibrosa tiende a romperse,

si bien el sitio preciso depende de la configuración de la placa de ateroma⁽⁴⁵⁾.

La ruptura de una placa de ateroma podría involucrar sitios de deformación por flexión o cizallamiento de la pared arterial en el *eje longitudinal* de la arteria (a lo largo de la PAC y/o entre zonas adyacentes arteriales), adicionalmente al sentido circunferencial^(49,50). Al respecto, Paini y colaboradores identificaron patrones biomecánicos diferentes en el eje longitudinal (patrón A, B e indeterminado) de acuerdo al comportamiento parietal de la PAC con respecto al sector arterial proximal, “denominado gradiente de distensibilidad”⁽⁹⁾. El patrón B, distensibilidad significativamente más elevada en el sector de la placa con respecto a zonas arteriales proximales adyacentes, fue más frecuentemente encontrado en pacientes con dislipemia, diabetes mellitus⁽⁹⁾ e hipertensión arterial⁽¹⁰⁾.

Existe escasa información que relacione el comportamiento biomecánico a lo largo del eje longitudinal y la composición de la PAC. Utilizando la combinación de resonancia magnética (para determinar la composición de la PAC mediante la clasificación de la American Heart Association [AHA]⁽⁵¹⁾), y echo-tracking (para determinar la biomecánica arterial a lo largo del eje longitudinal), Beaussier y colaboradores evidenciaron que las placas de composición compleja (estadios de la AHA IV a VIII), es decir con características de elevado riesgo, presentaban más frecuentemente el patrón B, y que dicho hallazgo asociado a un remodelado externo de la arteria podría ser una característica de vulnerabilidad de PAC⁽¹¹⁾.

El análisis de las propiedades biomecánicas de la PAC se propone como una herramienta prometedora en la comprensión de la patogénesis de la PAC y su ruptura. Por otra parte, el desarrollo y la aplicación de las técnicas de imagen establecidas, como resonancia magnética o ultrasonografía de alta resolución, se consideran necesarias para aumentar el conocimiento en esa dirección⁽⁵²⁾.

Métodos

Sujetos bajo estudio

Cien sujetos (46 mujeres) asintomáticos y sin enfermedad cardiovascular previa o diabetes mellitus fueron reclutados en el estudio. Los mismos fueron divididos en dos grupos en función de presentar (G1; $n=36$) o no (G2; $n=64$) enfermedad aterosclerótica a nivel carotídeo, evidenciable mediante estudios ecográficos de vasos de cuello. Fueron excluidas PAC con obstrucción significativa al flujo arte-

rial. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina y se obtuvo consentimiento informado de cada uno de los participantes.

Protocolo de estudio y muestras de laboratorio

Los participantes se encontraban en abstinencia para actividad física extenuante, mate, café o tabaco por al menos 9-12 horas previas a la realización del estudio. La primera parte del protocolo experimental incluyó la medición de variables antropométricas (peso y altura) y entrevista clínica para recabar información concerniente a factores de riesgo cardiovascular. Se extrajeron muestras sanguíneas para la determinación de colesterol total, HDL y LDL, glicemia.

Posteriormente los participantes guardaron reposo en posición supina, por al menos 15 minutos, en un ambiente cómodo con temperatura controlada (21°C a 23°C), de manera de estabilizar parámetros hemodinámicos. La frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial (PA) braquial izquierda fueron registradas a intervalos fijos de 2 minutos durante todo el procedimiento a través de un sistema oscilométrico (Omron HEM-433INT; Omron Healthcare Inc., Illinois, USA). La PA media fue determinada a través de la fórmula empírica clásica corrientemente utilizada a nivel periférico como PA diastólica más un tercio de la presión de pulso (PA sistólica menos PA diastólica). Los niveles de FC y de PA fueron considerados a partir de la obtención de promedios.

Ultrasonido vascular, tonometría de aplanamiento y procesamiento de imágenes

Protocolo de evaluación ultrasonográfica de las arterias carotídeas

La evaluación vascular fue realizada de manera protocolizada y estandarizada, de acuerdo a consensos internacionales, por los mismos operadores entrenados⁽⁸⁾. Para la adquisición de imágenes ecográficas se utilizó ultrasonido de alta resolución modo B (SonoSite, MicroMaxx, SonoSite Inc., 21919 30th Drive SE, Bothell, WA 98021, USA; sonda: L38e), usando un transductor lineal de 10 MHz. El protocolo de evaluación vascular consistió en la visualización transversal y longitudinal (visualizando las paredes anterior y posterior arteriales a partir de las proyecciones anterior, lateral y posterior) de la arteria carótida común derecha e izquierda desde el sector proximal al distal y de las arterias carótidas interna y externa para determinar la presencia de PAC, y obtener secuencias de imágenes de 10 a 15 segundos de las arterias con y sin PAC para poste-

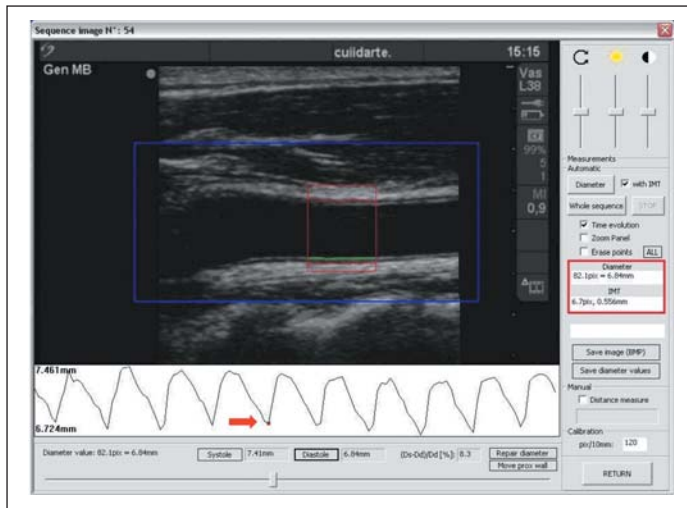


Figura 2. Software de detección automática de bordes (líneas rojas) capaz de analizar los diámetros sistólico-diastólicos latido a latido y el espesor íntima-media en el área de interés (recuadro rojo sobre la arteria carótida común). En el panel derecho se observa el valor de IMT calculado (recuadro rojo) para la fase diastólica del latido marcado con un punto rojo (flecha roja).

rior análisis y procesamiento off-line. Se utilizó modo Doppler color como herramienta complementaria adicional en la detección de placas de ateroma para mejorar la detección de los bordes de aquellas PAC principalmente hipoecoicas. La definición ecográfica de PAC, basada en consensos internacionales⁽⁸⁾, incluyó: a) engrosamiento parietal focal que se extiende hacia la luz arterial al menos 0,5 mm; b) espesor íntima-media (del inglés, *intima-media thickness*, [IMT]) 50% mayor que el de las paredes

vecinas, o c) engrosamiento parietal focal mayor o igual a 1,5 mm.

Onda del diámetro del pulso carotídeo y espesor íntima-media

Una vez obtenida la secuencia de imágenes del video se realizó el análisis mediante un equipo de procesamiento específico (Hemodyn 4M, Dinap SRL, Buenos Aires, Argentina). A partir de la aplicación del software a la secuencia de imágenes obtenida, se eligió una región de interés en un corte longitudinal de la arteria carótida común (a 1 cm del bulbo carotídeo) y se detectaron de manera automática los bordes de las paredes arteriales a partir de cambios en la impedancia acústica (Z) de los materiales, obteniendo para cada video la morfología del diámetro del pulso arterial latido a latido (con sus valores sistólico-diastólicos) y el IMT de la pared posterior en el fin de la diástole (figuras 2 y 3A).

Onda de presión arterial carotídea

De manera no invasiva, y posterior a la visualización ultrasonográfica de las arterias carotídeas, se obtuvo la onda de presión de la arteria carótida común mediante la utilización de un tonómetro de aplanamiento (SphygmoCor 7.01 AtCor Medical, Sydney, Australia) (figura 3B). El transductor fue colocado a nivel superficial sobre la piel en el sector de máxima pulsación arterial carotídea y alejado de los sectores de placa de ateroma en el caso que hayan sido identificadas previamente. Se asumió que la PA a lo largo del vaso es uniforme en el segmento

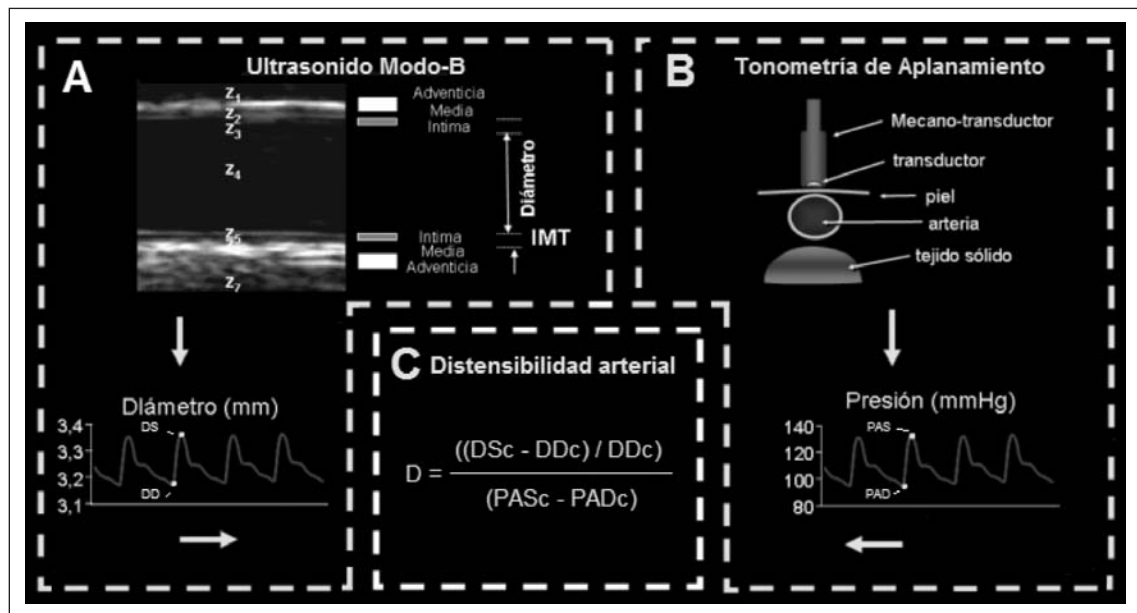


Figura 3. Representación esquemática de la obtención de señales de presión y diámetros arteriales a partir de tonometría de aplanamiento y ultrasonido modo-B, respectivamente. La obtención de los valores sistólico-diastólicos de diámetro (A) y de presión (B) permite calcular la distensibilidad arterial (C) en los sectores definidos de estudio.

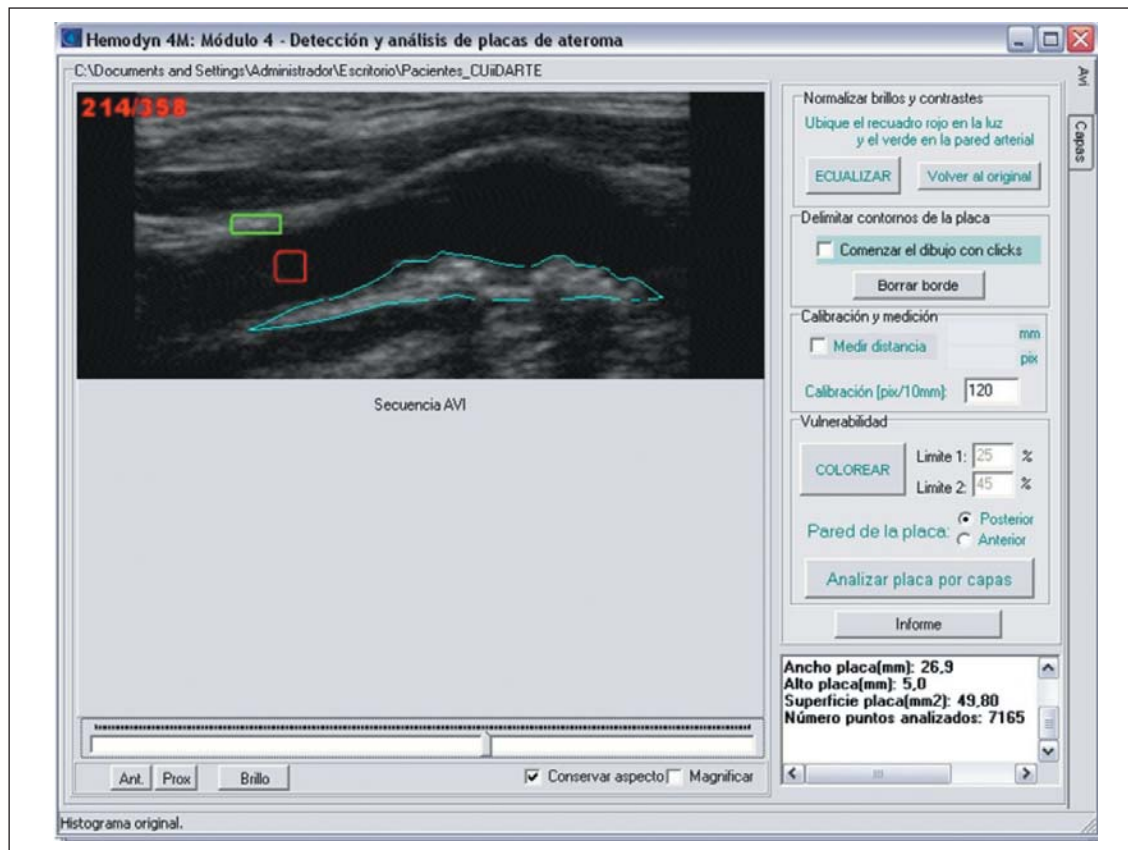


Figura 4. Software de detección y análisis de placas de ateroma. El cuadro rojo delimita un área hipoeicoica en la sangre y el rectángulo verde señala un área de adventicia. En el panel inferior derecho se observa el informe preliminar del software señalando el ancho, alto, superficie y número de puntos analizados de la placa.

estudiado, ya que fueron excluidas PAC con obstrucción significativa al flujo arterial. Las señales fueron grabadas y analizadas off-line utilizando un software del equipo que permite el calibrado de la señal de presión carotídea. Brevemente, el calibrado de la señal toma en cuenta que la PA diastólica y media no se modifican en forma sustancial del centro (por ejemplo, arteria carótida) a la periferia (por ejemplo, arteria braquial) en un individuo en posición de decúbito supino, de modo que al obtener la morfología de la PA carotídea y los valores de PA diastólica y PA media braquiales es posible el calibrado de la señal carotídea adjudicándole la información braquial y ajustando linealmente los valores intermedios de la onda⁽³³⁾.

Composición y clasificación de la PAC

En aquellos individuos en los cuales se identificó PAC, se determinó su composición estructural a partir del análisis de los niveles de grises de la imagen ecográfica seleccionada, como se representa en las figuras 4 y 5. La resolución cuenta con 256 niveles de gris (0 = negro; 255 = blanco). El procedimiento de procesamiento de la imagen consiste en desplazar dos volúmenes de muestra, uno rojo y

otro verde, dentro del lumen arterial hipoeicoico (“referencia sangre”) y otra sobre la pared de la arteria hipereicoica, (“referencia adventicia”), respectivamente (figura 4). Este procedimiento de normalización permite compensar la ganancia del ecógrafo y las diferencias propias de estructura del paciente⁽³²⁾. Mediante la determinación manual a partir de clics de un área de interés, el operador delimita la PAC creando un polígono que la encierra dentro de un contorno. El número de píxeles dentro del contorno se utiliza para estimar el tamaño de la PAC en ese corte ecográfico. El tamaño de cada píxel se aproxima utilizando la calibración del ecógrafo, que resulta para el nivel de magnificación habitual entre 102 y 140 píxeles/cm. A cada píxel de la placa se le asigna un valor (“nivel de gris”) de acuerdo a su ubicación en la escala de grises. Se modifica la imagen a una normalizada según su composición, determinando la MNG de acuerdo a la intensidad global de los píxeles de la PAC^(12,13,32).

Con la imagen normalizada de la escala de grises, el software realiza automáticamente un mapeo en tres colores (rojo, amarillo y verde), dependiendo de su valor de la escala de niveles de grises. Los puntos de corte para el rojo, amarillo y verde fueron

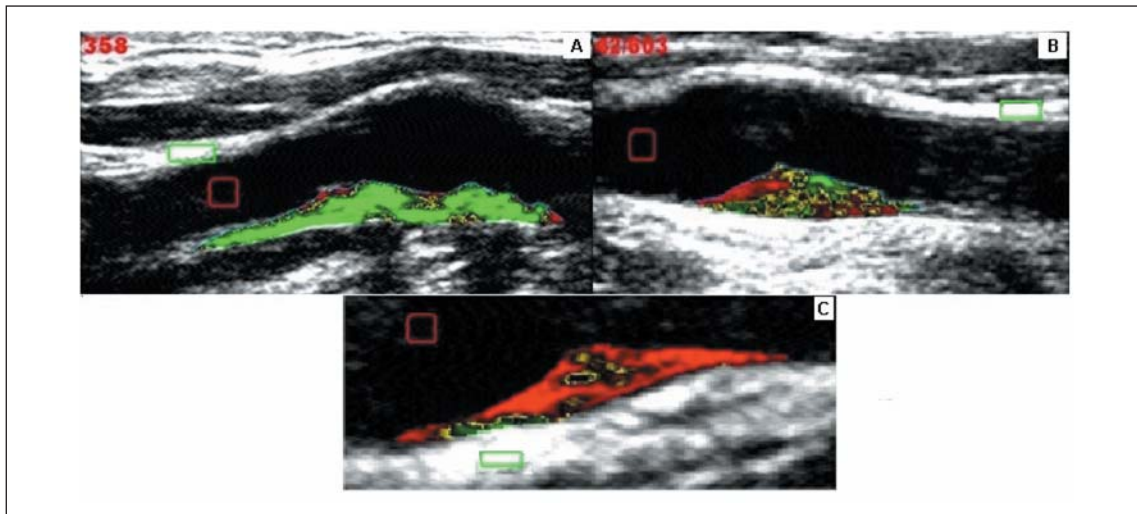


Figura 5. A. Imagen correspondiente a la figura 4, se observa una placa de ateroma carotídea (PAC) con un color predominantemente verde (79%) definida como fibrosa/calcificada. B. Corresponde a una PAC sin un contenido predominante (30% rojo, 35% amarillo y 35% verde) correspondiente a una estructura fibrolipídica. C. Imagen de una PAC de color predominantemente rojo (73,2%) con características fundamentalmente lipídicas.

<50, entre 50-80 y >80, respectivamente⁽²⁹⁾. Este método determina “áreas rojas” dentro de la PAC, correlacionadas con un contenido hemorrágico o lipídico (ecogenicidad similar a la sangre); “áreas verdes”, correspondientes a una ecogenicidad similar a la adventicia representando contenido fibroso o calcificado; mientras que “áreas amarillas” abarcan el conjunto intermedio de la escala de grises entre las dos anteriores, que representan sectores con contenido fibrolipídico⁽¹³⁾.

La clasificación de las PAC según su composición en tres grupos (hipoecogénica = lipídica; = isoecogénica = fibrolipídica; hiperecogénica = fibro/calcificada) se basa en la clasificación propuesta por Polak y colaboradores⁽⁵³⁾ y fue realizada automáticamente por el software y validada por los operadores. Se definió una PAC como fibrosa/calcificada (FC) o lipídica (L) cuando su estructura se componía de más de 50% por áreas hiperecogénicas (“áreas verdes”) o menos de 50% por áreas hipoecogénicas (“áreas rojas”), respectivamente. A su vez, se definió como placa fibrolipídica (FL) cuando ninguno de los componentes de las escalas de grises superó el 50%. En la figura 5 se puede observar un ejemplo de cada tipo de PAC a partir del mapeo de colores aportado por el software. Todas las imágenes fueron calibradas de manera protocolizada y estandarizada para permitir la comparación entre las PAC y reducir al mínimo las diferencias metodológicas.

Análisis de la distensibilidad arterial en el eje longitudinal de PAC y carótidas control

Como se ilustra en la figura 6, para cada arteria carotídea con placa de ateroma, independientemente

de su contenido, se establecieron cinco sectores de análisis de aproximadamente 3 mm, definidos como *preplaca* (sector 1), *hombro proximal* (sector 2), centro (sector 3), *hombro distal* (sector 4) y *posplaca* (sector 5). El mismo procedimiento de análisis fue llevado a cabo en las arterias control (G2) y los sitios analizados fueron los correlativos a los sectores estudiados en el G1.

En dichos sectores se cuantificaron los niveles de distensibilidad (distensibilidad arterial sectorial), como parámetro de rigidez arterial local, para las arterias del G1 y G2, a partir de la obtención de la PA y diámetro sectoriales previo al promediado de cuatro latidos sucesivos mediante la siguiente ecuación⁽³⁴⁾:

$$D = \frac{[(DSc - DDc) / DDc]}{(PASc - PADc)}$$

donde DSc y DDc constituyen el diámetro sistólico y diámetro diastólico carotídeo obtenidos en cada sector, respectivamente, mientras que PASc y PADc corresponden a los valores de PA sistólica y diastólica carotídea (figura 3C).

Estadística

Los análisis estadísticos se realizaron usando el software SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Toda la información se presenta como media (M) ± desvío estándar (DE). Se realizó test de Student de dos colas y análisis de varianza de dos vías (ANOVA) para la comparación de las variables estudiadas. Las comparaciones *post-hoc* se realizaron utilizando el test de Bonferroni. Un valor de $p < 0,05$ indica diferencias estadísticamente significativas.

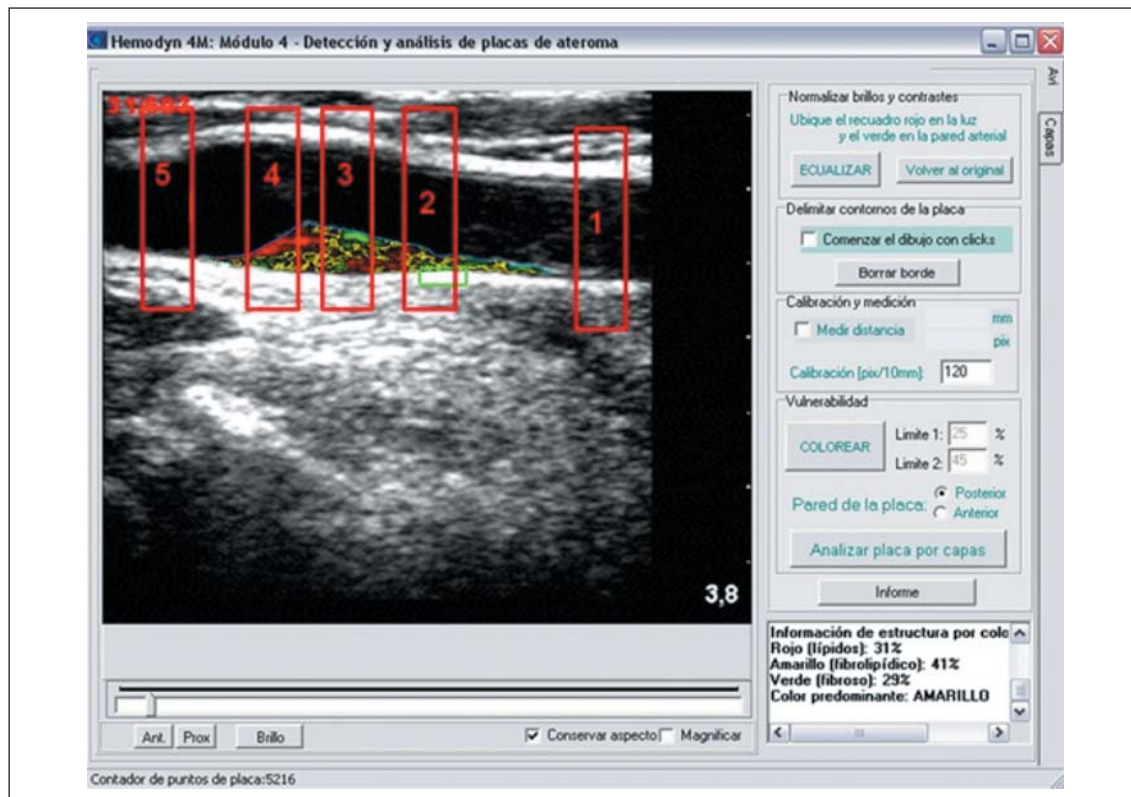


Figura 6. Se esquematizan los diferentes sitios de análisis de los diámetros sistólico-diastólicos correspondientes a los sectores preplaca, hombro proximal, centro, hombro distal y posplaca, del 1 al 5 respectivamente.

Resultados

Las medidas antropométricas, hemodinámicas y de laboratorio se detallan en la tabla 1.

No se observaron diferencias significativas en la edad ni en las medidas antropométricas de los sujetos con y sin PAC. La PA sistólica, PA diastólica, presión de pulso y FC fueron similares entre los grupos estudiados. Los niveles de colesterol total y fracción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) fueron superiores en G1 (con PAC) respecto al G2 (sin PAC), mientras que los niveles de la fracción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) fueron inferiores en el G1 ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas en la glicemia de ayuno entre los grupos.

Se incluyeron 71 PAC (G1), de las cuales 35 se clasificaron como lipídicas, 16 como fibrolipídicas y 20 con contenido mayoritariamente fibroso/calcificado (tabla 2). Todas las PAC incluidas presentaban entre 15% y 45% de estenosis luminal, sin compromiso significativo del flujo arterial.

En la tabla 2 se presenta el valor medio y DE de la distensibilidad arterial para cada uno de los sectores estudiados en sujetos con PAC y arterias control, considerando cada una de ellas como una unidad de estudio independiente y separadas según su composición en los tres grupos mencionados. En la

figura 7 se exponen dichos valores en forma gráfica para su mejor apreciación.

En forma general, los grupos de PAC estudiados mostraron diferencias en cuanto a la distensibilidad local a lo largo del eje longitudinal con respecto a las arterias controles (figura 7). La distensibilidad local de las arterias controles, por su parte, evidenció una tendencia global al descenso gradual (aumento de rigidez local) desde los sectores proximales a los distales. Todos los grupos de las arterias con PAC partieron de un punto de distensibilidad menor al grupo control en los sectores preplaca. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas de distensibilidad entre los grupos con PAC en dicho sector. Las PAC con componente lipídico (FL y L) tendieron a presentar valores intermedios en el perfil de distensibilidad de los sectores 2-4 con respecto a las arterias control y grupo de placas FC.

El grupo de PAC FC evidenció el mayor grado de cambio de distensibilidad a nivel del hombro proximal. Empero, como se muestra en la figura 7, las placas con componente lipídico mostraron un comportamiento biomecánico homogéneo entre los sectores sucesivos estudiados, sin diferencias significativas y con una tendencia a aumentar su distensibilidad (“normalizarse”) en el sector posplaca. Las arterias con PAC FC mostraron aumento de la rigidez

Tabla 1. Características de la población estudiada

<i>Variables</i>	<i>Con PAC (G1)</i>	<i>Sin PAC (G2)</i>
N=100	36	64
Edad (años)	55 ± 8	53 ± 5
Datos antropométricos		
Altura (cm)	162 ± 9	161 ± 8
Peso (kg)	75 ± 16	73 ± 14
Variables hemodinámicas		
PAS (mmHg)	135 ± 12	131 ± 13
PAD (mmHg)	80 ± 8	78 ± 9
PAM (mmHg)	98 ± 14	95 ± 12
Presión de pulso (mmHg)	53 ± 13	52 ± 10
FC (cpm)	69 ± 12	71 ± 8
Variables de laboratorio		
Colesterol total (mg/dl)	203 ± 31	190 ± 22
Colesterol HDL (mg/dl)	45 ± 8	57 ± 11
Colesterol LDL (mg/dl)	147 ± 34	121 ± 16
Glicemia (mg/dl)	84 ± 13	83 ± 14

Los datos se presentan como la media ± desvío estándar. PAC: placa de ateroma carotídea; PAS, PAD y PAM: presión arterial sistólica, diastólica y media, respectivamente; FC: frecuencia cardíaca; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

* indica $p < 0,05$ entre G1 y G2 evaluado mediante test de Student.

local a nivel del hombro distal y más allá de la placa en consideración.

Discusión

Consideraciones de métodos

El presente trabajo describe un abordaje combinado sencillo de aplicar, capaz de evaluar las características composicionales globales de las PAC mediante ultrasonido modo-B asistido con análisis computacional de la MNG y mapeo por color, y propiedades funcionales arteriales con la ayuda de tonometría de aplanamiento. Para caracterizar las propiedades elásticas de la PAC y sectores arteriales adyacentes en el eje longitudinal se contrastó el comportamiento biomecánico de tres sectores arteriales con PAC con sectores “normales” y con sitios comparables en arterias controles sin enfermedad aterosclerótica manifiesta en individuos con características antropométricas y hemodinámicas similares a las de los sujetos con PAC. Se midió la distensibilidad carotídea local como parámetro mecánico de elección, no solo por su valor biomédico demost-

trado^(33,37), sino porque al asumir escasos cambios de la PA a lo largo del eje longitudinal (PAC con obstrucción de 15% - 45%), es posible, con el empleo de ultrasonografía modo-B de manera sencilla y con adecuada resolución temporal y espacial, medir la distensibilidad en sectores concretos del árbol arterial carotídeo de interés, al obtener la onda del diámetro en aquellos puntos específicos.

Para el análisis modelizamos las arterias carótidas como tubos en los que identificamos cinco “anillos”, a partir de medidas promedio (para facilitar el análisis) obtuvimos información de las propiedades mecánicas de cada sector (anillo), con contribuciones de los componentes de la placa y del resto de los constituyentes parietales que integran el “anillo estudiado” (íntima/media/adventicia y del arco adyacente normal en el sentido circunferencial).

Interpretación de los principales resultados

Los principales resultados del trabajo fueron:

- 1) Los grupos de PAC estudiados mostraron diferencias en cuanto a la distensibilidad local a lo largo del eje longitudinal con respecto a las arterias controles.

Tabla 2. Distensibilidad ($1 \times 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$) de arterias controles (sin PAC) y con PAC.

Sectores analizados	Controles (n=64)	PAC lipídicas (n=35)	PAC fibrolipídicas (n=16)	PAC fibro/ calcificadas (n=20)
Sector 1/Pre-placa	4,31 ± 0,2	3,27 ± 0,8 ^a	3,25 ± 0,5 ^a	3,18 ± 0,7 ^a
Sector 2/ Hombro proximal	4,40 ± 0,3	3,0 ± 0,8 ^a	3,22 ± 0,4 ^a	2,23 ± 0,9 ^{a, b}
Sector 3 / Centro	4,31 ± 0,2	2,98 ± 0,7 ^a	3,0 ± 0,7 ^a	2,22 ± 0,8 ^a
Sector 4 / Hombro distal	3,88 ± 0,4	3,17 ± 0,8	3,30 ± 0,9	2,38 ± 0,7 ^a
Sector 5 / Posplaca	3,68 ± 0,5	3,72 ± 1,0	3,71 ± 0,8	2,50 ± 0,8

Los valores se presentan como la media ± desvío estándar, PAC: placa de ateroma carotídea, ^a indica $p < 0,05$ comparando los controles contra grupos con PAC; ^b indica $p < 0,05$ comparando preplaca contra resto de sectores en el mismo grupo. Se utilizó ANOVA + test de Bonferroni.

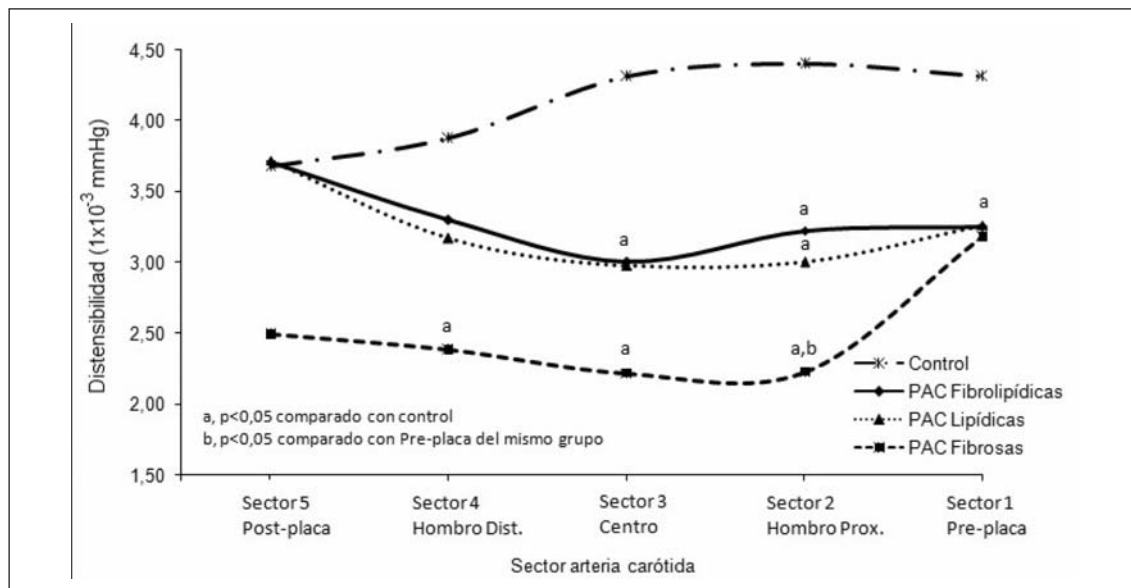


Figura 7. Distensibilidad arterial a nivel de la arteria carótida común a lo largo del eje longitudinal en el grupo control y en el grupo conformado por placas de ateroma carotídeas (PAC) discriminado por su composición. Para facilitar la visualización, se grafica el valor medio de cada sector para cada grupo. Se utilizó ANOVA + test de Bonferroni para realizar las comparaciones entre las variables.

- El sector proximal (sector 1) de las PAC fue significativamente más rígido que el sector correlativo en arterias sin PAC, siendo la distensibilidad de dicho sector similar entre los distintos grupos de placas.
- La distensibilidad encontrada en los sectores con placa de ateroma (sectores 2-4) de las PAC con componente lipídico (L y FL) tendió a ser de valores intermedios con respecto a las arterias controles y a las PAC FC.
- El grupo de PAC FC evidenció un cambio significativo de la distensibilidad a nivel del hombro proximal con respecto al sector arterial “normal”, no evidenciado en las PAC con componente lipídico.

Como se muestra en la figura 7, la disminución de la distensibilidad (aumento de rigidez) encontrada en el sector preplaca evidencia una alteración funcional en sectores arteriales sin afectación ateroesclerótica macroscópica. Este hallazgo es consistente con el clásico concepto de que la aterosclerosis es una enfermedad arterial difusa, pero con manifestación segmentaria o focal^(54,55), y, según nuestros resultados, parece independiente a la composición global de la PAC. Adicionalmente, la distensibilidad encontrada en las distintas PAC (independientemente de su ecogenicidad) fue menor en la mayoría de los sectores estudiados con respecto a las arterias carótidas controles. La disminución de la distensibilidad carotídea en sitios sin PAC se ha

encontrado como un cambio precoz de la enfermedad aterosclerótica^(34,36,39,56), por lo que dicho hallazgo podría representar fases tempranas de la enfermedad en sectores arteriales “normales”.

Las diferencias biomecánicas carotídeas más notorias fueron evidenciadas fundamentalmente en el sector del hombro proximal con respecto al sector arterial adyacente (figura 7, tabla 2). En concreto, nuestros resultados evidencian un cambio significativo de la distensibilidad del sector preplaca con respecto al hombro proximal en las PAC FC, con valores de rigidez arterial en el hombro proximal superiores a los encontrados en el sector preplaca. Contrariamente, las PAC con componente lipídico no presentaron dicho cambio, encontrando valores comparables en dichos sectores y corriente abajo.

Es generalmente aceptado que cuando se valora la composición de las PAC por su ecogenicidad, las placas hipocogénicas o ecolucentes (compuestas con un gran core lipídico) se asocian a mayor vulnerabilidad y, por lo tanto, mayor riesgo de eventos CV que las placas hiperecogénicas (asociadas a una composición de tejido fibroso/calcificado)^(15,16). Adicionalmente, el hombro de la placa es considerado un sector clave en la patogenia de la complicación de las placas de ateroma, siendo el sector donde la tensión interna alcanza valores máximos⁽⁴⁸⁾ y donde más frecuentemente se ha encontrado la rotura de la placa de ateroma⁽⁴⁵⁾. Nuestros hallazgos evidencian, precisamente, diferencias biomecánicas en un sector crítico de la patogenia de la aterosclerosis entre PAC de diferente composición. Estas diferencias podrían suponer en las PAC hipocogénicas una desventaja biomecánica frente a eventuales cambios hemodinámicos o factores desestabilizantes (por ejemplo, aumento de la PA) por ser más deformables en el sentido circunferencial en dicho sector crítico.

Existe escasa información que relacione el comportamiento biomecánico a lo largo del eje longitudinal y la composición de la PAC. Utilizando la combinación de resonancia magnética (para determinar la composición de la PAC mediante la clasificación de la AHA⁽⁵¹⁾), y echo-tracking (para determinar la biomecánica arterial a lo largo del eje longitudinal), Beaussier y colaboradores evidenciaron que las placas compuestas por un core lipídico no presentaban diferencias en la distensibilidad de la PAC con respecto a sectores parietales proximales sin PAC⁽¹¹⁾. Estos resultados obtenidos mediante técnicas más complejas y con mayor resolución temporal y espacial son coherentes con nuestros hallazgos, teniendo en cuenta nuestros hallazgos en las PAC con componente lipídico.

Conclusiones

La caracterización de la composición de las PAC mediante ultrasonido modo-B, cálculo de la MNG y mapeo por color, combinado con el estudio de la distensibilidad arterial en el eje longitudinal, aporta información complementaria al estudio de la biomecánica de la aterosclerosis carotídea.

Las arterias carótidas mostraron un comportamiento biomecánico diferencial en función de la composición global de la PAC. Las diferencias más importantes se evidenciaron al comparar la distensibilidad local del hombro proximal entre las distintas PAC. Las PAC hipocogénicas (consideradas de mayor riesgo) no presentaron el cambio significativo de rigidez parietal del sector del hombro en comparación con el sector adyacente arterial proximal (eje longitudinal), que sí fue observado en las PAC hiperecogénicas (consideradas de menor riesgo de complicación).

Estas diferencias biomecánicas relacionadas con la composición global de la PAC podrían tener una implicancia en la patogenia de la complicación de placa, cuya importancia clínica deberá ser evaluada en estudios prospectivos, así como mediante la aplicación del presente abordaje comparativamente en pacientes con PAC sintomáticas y asintomáticas.

Bibliografía

1. **Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Liberson S, Liberson J, et al.** From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108(14): 1664-72.
2. **Wyman RA, Mays ME, McBride PE, Stein JH.** Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vasc Med* 2006;11(2):123-30.
3. **Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM.** Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(15):1600-7.
4. **Simon A, Chironi G, Levenson J.** Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J* 2007;28:2967-7.
5. **Petersen C, Peçanha PB, Venneri L, Pasanisi E, Pratali L, Picano E.** The impact of carotid plaque presence and morphology on mortality outcome in cardiologic patients. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;4:16.

6. **Salonen JT, Salonen R.** Ultrasonographically assess carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-9.
7. **Hunt KJ, Sharrett AR, Chambless LE, Folsom AR, Evans GW, Heiss G.** Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts CHD. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 357-65.
8. **Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al.** American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):93-11.
9. **Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Zidi M, Agabiti-Rosei E, Laurent S.** Multiaxial mechanical characteristics of carotid plaque: analysis by multiarray echotracking system. *Stroke*. 2007;38(1):117-23.
10. **Beaussier H, Masson I, Collin C, Bozec E, Laloux B, Calvet D, et al.** Carotid plaque, arterial stiffness gradient, and remodeling in hypertension. *Hypertension* 2008;52(4):729-36.
11. **Beaussier H, Naggara O, Calvet D, Joannides R, Guegan-Massardier E, Gerardin E, et al.** Mechanical and structural characteristics of carotid plaques by combined analysis with echotracking system and MR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4(5):468-77.
12. **Elatrozy T, Nicolaides A, Tegos T, Zarka AZ, Griffin M, Sabetai M.** The effect of B-mode ultrasonic image standardisation on the echodensity of symptomatic and asymptomatic carotid bifurcation plaques. *Int Angiol* 1998;17(3):179-86.
13. **Lal BK, Hobson RW 2nd, Pappas PJ, Kubicka R, Hameed M, Chakhtoura EY, et al.** Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg* 2002;35(6):1210-7.
14. **Sztajzel R.** Ultrasonographic assessment of the morphological characteristics of the carotid plaque. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:635-43.A.
15. **Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H.** Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001;104(1):68-73.
16. **Mathiesen EB, Bonna 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.
17. **Kanai H, Hasegawa H, Ichiki M, Tezuka F, Koiwa Y.** Elasticity imaging of atheroma with transcutaneous ultrasound: preliminary study. *Circulation*. 2003 Jun 24;107(24):3018-21.
18. **North American Symptomatic Carotid Endarterectomy trial collaborators.** Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Eng J Med* 1991;325:445-53.
19. **Executive Committee of the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study.** Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273: 1421-8.
20. **European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group.** Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic stenosis: final results of MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
21. **Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M.** For the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy trial collaborators. Benefit of Carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Eng J Med* 1998;339: 1415-25.
22. **Naylor AR, Rothwell PM, Bell PR.** Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:115-29.
23. **ten Kate GL, Sijbrands EJ, Staub D, Coll B, ten Cate FJ, Feinstein SB, Schinkel AF.** Noninvasive imaging of the vulnerable atherosclerotic plaque. *Curr Probl Cardiol* 2010;35(11):556-91.
24. **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 (Torino)* 1988;29:676-81.
25. **Falkowski A, Kaczmarczyk M, Cieszanowski A, Goracy I, Poncyliusz W, Wilk G.** Computer-assisted characterisation of a carotid plaque. *Med Sci Monit* 2004;10 Suppl 3:67-70.
26. **Russell DA, Wijeyaratne SM, Gough MJ.** Relationship of carotid plaque echomorphology to presenting symptom. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39(2):134-8.
27. **Andersson J, Sundström J, Kurland L, Gustavsson T, Hulthe J, Elmgren A, et al.** The carotid artery plaque size and echogenicity are related to different cardiovascular risk factors in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Lipids* 2009;44(5): 397-403.
28. **Momjian I, Momjian S, Albanese S, Comelli M, Lovblad K, Sztajzel R.** Visual analysis or semi-automated gray-scale-based color mapping of the carotid plaque: which method correlates the best with the

- presence of cerebrovascular symptoms and/or lesions on MRI? *J Neuroimaging* 2009;19(2):119-26.
29. **Sztajzel R, Momjian S, Momjian-Mayor I, Murith N, Djebaili K, Boissard G, et al.** Stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients. *Stroke* 2005;36:741-5.B.
 30. **Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA, McKinsey JF, Piano G, Gewertz BL, Glagov S.** Juxtalumenal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1997;26(4):585-94.
 31. **el-Barghouti N, Nicolaidis AN, Tegos T, Geroulakos G.** The relative effect of carotid plaque heterogeneity and echogenicity on ipsilateral cerebral infarction and symptoms of cerebrovascular disease. *Int Angiol* 1996;15(4):300-6.
 32. **Yang EY, Chambless L, Sharrett AR, Virani SS, Liu X, Tang Z, et al.** Carotid arterial wall characteristics are associated with incident ischemic stroke but not coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2012;43(1):103-8.
 33. **Craiem D, Chironi G, Graf S, Denarié N, Armentano RL, Simon A.** Atheromatous plaque: quantitative analysis of the echogenicity of different layers. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(9):984-91.
 34. **Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries.** Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588-605.
 35. **O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE.** Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;15(5):426-44.
 36. **Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, et al; Nephro Test Study Group.** Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension* 2012;60(6):1451-7.
 37. **Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al.** Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32(2):454-60.
 38. **Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Katz R, O'Leary DH, Polak JF, et al.** Relationship of carotid distensibility and thoracic aorta calcification: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2009;54:1408-15.
 39. **Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y.** Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation* 1999;100(9):951-7.
 40. **Lind L, Fors N, Hall J, Marttala K, Stenborg A.** A comparison of three different methods to determine arterial compliance in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *J Hypertens* 2006;24(6):1075-82.
 41. **Alsheikh-Ali AA, Kitsios GD, Balk EM, Lau J, Ip S.** The vulnerable atherosclerotic plaque: scope of the literature. *Ann Intern Med* 2010;153(6):387-95.
 42. **Falk E.** Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C7-12.
 43. **Falk E, Shah PK, Fuster V.** Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92(3):657-71.
 44. **Versluis A, Bank AJ, Douglas WH.** Fatigue and plaque rupture in myocardial infarction. *J Biomech* 2006;39(2):339-47.
 45. **Richardson PD, Davies MJ, Born GVR.** Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989;2:941-4.
 46. **Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT.** Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992;71(4):850-8.
 47. **Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT.** Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993;87(4):1179-87.
 48. **Li ZY, Howarth SP, Tang T, Graves MJ, U-King-Im J, Trivedi RA, Kirkpatrick PJ, Gillard JH.** Structural analysis and magnetic resonance imaging predict plaque vulnerability: a study comparing symptomatic and asymptomatic individuals. *J Vasc Surg* 2007;45(4):768-75.
 49. **Li ZY, Howarth S, Trivedi RA, U-King-Im JM, Graves MJ, Brown A, et al.** Stress analysis of carotid plaque rupture based on in vivo high resolution MRI. *J Biomech* 2006;39:2611-22.
 50. **Kock SA, Nygaard JV, Eldrup N, Fründ ET, Klaerke A, Paaske WP, Falk E, Yong Kim W.** Mechanical stresses in carotid plaques using MRI-based fluid-structure interaction models. *J Biomech* 2008;41(8):1651-8.
 52. **Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C.** Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:1368-73.
 53. **Makris GC, Nicolaidis AN, Xu XY, Geroulakos G.** Introduction to the biomechanics of carotid pla-

- que pathogenesis and rupture: review of the clinical evidence. *Br J Radiol* 2010;83(993):729-35.
54. **Polak JF, Dobkin GR, O'Leary DH, Wang AM, Cutler SS.** Internal carotid artery stenosis: accuracy and reproducibility of color-Doppler-assisted duplex imaging. *Radiology* 1989;173:793-8.
55. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362(6423):801-9.
56. **Roberts WC.** Coronary atherosclerosis: is the process focal or diffuse among patients with symptomatic or fatal myocardial ischemia? *Am J Cardiol* 1998;82(10B):41T-44T.
67. **Kamenskiy AV, Dzenis YA, MacTaggart JN, Lynch TG, Jaffar Kazmi SA, Pipinos II.** Nonlinear mechanical behavior of the human common, external, and internal carotid arteries in vivo. *J Surg Res* 2012;176(1):329-36.