

Placas de ateroma: descripción cuantitativa de la ecogenicidad por capas

Damian Craiem^{a,b}, Gilles Chironi^c, Sebastian Graf^{a,b}, Nicolas Denarié^c, Ricardo L. Armentano^a y Alain Simon^c

^aFacultad de Ingeniería. Ciencias Exactas y Naturales. Universidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

^bCONICET. Buenos Aires. Argentina.

^cCentro de Medicina Preventiva Cardiovascular. Hospital Europeo Georges Pompidou. AP-HP y Universidad Paris-Descartes. París. Francia.

Introducción y objetivos. El estudio ecográfico de la composición de la placa de ateroma utilizando la mediana de niveles de gris resume la ecogenicidad a un valor global. Se propone agregar una dimensión a ese enfoque fragmentando la lesión en capas y construyendo una curva de ecolucencia en función de la profundidad.

Métodos. Se analizaron placas en carótida y femoral de pacientes asintomáticos por el método de la mediana y por el nuevo método en capas. Se analizó la reproducibilidad interobservador de ambos procedimientos. Se estudiaron 3 factores: edad, género y tabaco. Las curvas de ecogenicidad se compararon entre grupos con un ANOVA de 2 vías.

Resultados. La ecogenicidad de las placas en carótida y femoral resultó similar por ambos métodos. Las curvas de ecogenicidad crecen en función de la profundidad ($r = 0,96$; $p < 0,001$). El método global no arrojó diferencias de ecogenicidad para ningún factor. En las placas femorales, el método por capas detectó mayor ecogenicidad con la edad ($p < 0,001$) y no detectó diferencias con el género. Los fumadores mostraron menor ecogenicidad superficial con respecto a los no fumadores ($p < 0,01$). En las carótidas, aumentó la ecogenicidad con la edad ($p < 0,01$) y el género masculino ($p < 0,01$). La ecogenicidad en fumadores aumentó hacia el interior con respecto a los no fumadores ($p < 0,05$). La reproducibilidad de ambos métodos resultó similar.

Conclusiones. El análisis por capas resultó más efectivo que el método global para identificar la influencia de la edad, el género y el tabaco sobre la ecogenicidad de placas de ateroma.

Palabras clave: Placa de ateroma. Imágenes de ecografía. Arterias carótidas. Factores de riesgo. Enfermedad vascular periférica.

Atheromatous Plaque: Quantitative Analysis of the Echogenicity of Different Layers

Introduction and objectives. Echographic studies of the composition of atheromatous plaque make use of the median gray level, which provides an overall measure of echogenicity. We propose adding an additional dimension to this approach by dividing the lesion into layers and generating a curve that shows the variation in echolucency with depth.

Methods. Femoral and carotid plaque in asymptomatic patients was investigated using both the median gray level and new layer methods. Interobserver variability was assessed for both methods. Three risk factors were studied: age, gender and smoking status. Differences in echogenicity–depth curves between different groups were assessed using two-way ANOVA.

Results. The two methods gave similar results for the mean echogenicity of carotid and femoral plaque. Echogenicity increased as a function of depth ($r=0.96$; $P<.001$). With the median gray level method, none of the risk factors produced a change in echogenicity. However, with the layer method, the echogenicity of femoral plaque was found to increase with age ($P<.001$), though gender had no effect. Moreover, the echogenicity of superficial layers was less in smokers than nonsmokers ($P<.01$). In carotid plaque, echogenicity increased with age ($P<.01$) and was higher in men ($P<.01$). The echogenicity of deep plaque was greater in smokers than nonsmokers ($P<.05$). The reproducibility of the two methods was similar.

Conclusions. The layer method was more effective than the median gray level method for identifying the effect of age, sex and smoking status on the echogenicity of atheromatous plaque.

Key words: Atheromatous plaque. Echographic imaging. Carotid arteries. Risk factors. Peripheral vascular disease.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Este trabajo fue financiado parcialmente por el programa ECOS-SUD N.º A06S02 (Argentina-Francia).

Correspondencia: Dr. D. Craiem.
Avda. Belgrano 1723. (1093) Ciudad de Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: dcraiem@favaloro.edu.ar; damian@craiem.com.ar

Recibido el 14 de octubre de 2008.
Aceptado para su publicación el 10 de junio de 2009.

ABREVIATURAS

CV: coeficiente de variación.

DE: desviación estándar.

MNG: mediana de los niveles gris.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad progresiva que se caracteriza por la acumulación de lípidos y elementos fibrosos en las paredes arteriales. Una de las técnicas clínicas más difundidas para su evaluación es la exploración vascular por ultrasonido. Este examen consiste típicamente en la adquisición de imágenes de ecografía en modo B de las principales arterias de conducción para detectar la presencia de lesiones. Se ha demostrado que la presencia de placas en la carótida en pacientes asintomáticos posee un valor predictivo de riesgo cardiovascular mayor que otras mediciones no invasivas como el espesor íntima-media, la velocidad de onda de pulso o la función endotelial¹. El problema en torno a las placas de ateroma puede dividirse en dos etapas: inicio y progresión. Por un lado se puede estudiar los factores de riesgo de un individuo que condicionan la aparición de lesiones. Sin embargo, una vez que la lesión ha sido detectada, estudiar su progresión contribuye a predecir la vulnerabilidad del paciente². Esta vulnerabilidad se refiere por un lado a la probabilidad de rotura de la placa, así como al riesgo de sufrir eventos cardiovasculares mayores. Alguno de los factores identificados que condicionan la rotura son el tamaño^{3,4} (grado de estenosis), la concentración de colesterol⁵ y factores de riesgo tradicionales ligados al sexo, la edad o el tabaquismo⁶⁻⁸. Un desafío adicional consiste en estimar la vulnerabilidad de la lesión tempranamente para colaborar en la toma de decisiones en casos de aterectomías^{4,9} e implantes de prótesis¹⁰.

Inicialmente, para caracterizar las placas de ateroma, se han propuesto algunos métodos cualitativos, con resultados algunas veces contradictorios en cuanto a su reproducibilidad¹¹⁻¹³. Luego se avanzó con métodos cuantitativos, intentando reducir la dependencia del observador^{14,15}. La técnica tradicional propone calcular la mediana de los niveles de gris (MNG) de todos los píxeles de la placa. Está relativamente aceptado que placas oscuras y homogéneas suponen la presencia de lípidos y, por lo tanto, representan lesiones vulnerables, mientras que placas más brillantes se asocian a contenidos de calcio que estabilizan y disminuyen su vulnerabilidad¹⁶⁻¹⁸. Estas apreciaciones se han verificado también en pacientes sintomáticos¹⁹ y se han

contrastado con resultados histopatológicos²⁰⁻²². Factores como la ganancia del ecógrafo, la calidad de las imágenes, el corte de la proyección en 2D y la arbitrariedad en la delimitación de la placa han sido identificados como fuentes de variabilidad metodológica^{14,15}.

El método tradicional promedia la composición del ateroma y la reduce a un único valor de ecogenicidad. No tiene en cuenta configuraciones regionales. En general, las lesiones son heterogéneas y se ha demostrado que determinados patrones como la presencia de hemorragia interna²³ o núcleos lipídicos con finas capas superficiales más densas pueden estar asociados a altas vulnerabilidades^{3,16}.

El objetivo de este trabajo es presentar una nueva estrategia para evaluar la composición de las placas de ateroma, que consiste en analizar los niveles de gris de la placa pero estratificados en capas paralelas a la superficie. Cada placa estará caracterizada por capas con una curva de MNG en función de la profundidad, desde el lumen y hacia la adventicia. Se estudia la reproducibilidad del método tradicional general y del propuesto por capas, así como la influencia de algunos factores de riesgo en las curvas de ecogenicidad.

MÉTODOS**Población**

Se incluyó a 42 pacientes asintomáticos atendidos en la Unidad de Medicina Preventiva Cardiovascular del Hospital Europeo Georges Pompidou de París (Francia). Las placas de ateroma fueron registradas por un único operador. Todos los pacientes firmaron el consentimiento correspondiente cumpliendo las reglas éticas de la institución.

Adquisición y cuantificación de las imágenes

Las arterias femorales y carótidas se visualizaron en forma longitudinal con un ecógrafo de alta resolución en modo-B (Logic 9, General Electric) utilizando transductores de 9 MHz. Las imágenes se digitalizaron con un PC (CPU Pentium 4 a 1 GHz, 512 MB de RAM, disco duro de 120 GB) equipado con una tarjeta de captura (Data Translation DT3130 series, Marlboro, Maryland, Estados Unidos). La resolución de las imágenes se fijó en 768 × 576 píxeles y 256 niveles de gris (0 = negro; 255 = blanco). Para el procesamiento de las imágenes y la cuantificación de las placas se utilizó un equipo comercial (Hemodyn 4M, Dinap SRL, Argentina). La cuantificación de las imágenes la realizó un mismo operador experto (GC) conforme al siguiente procedimiento:

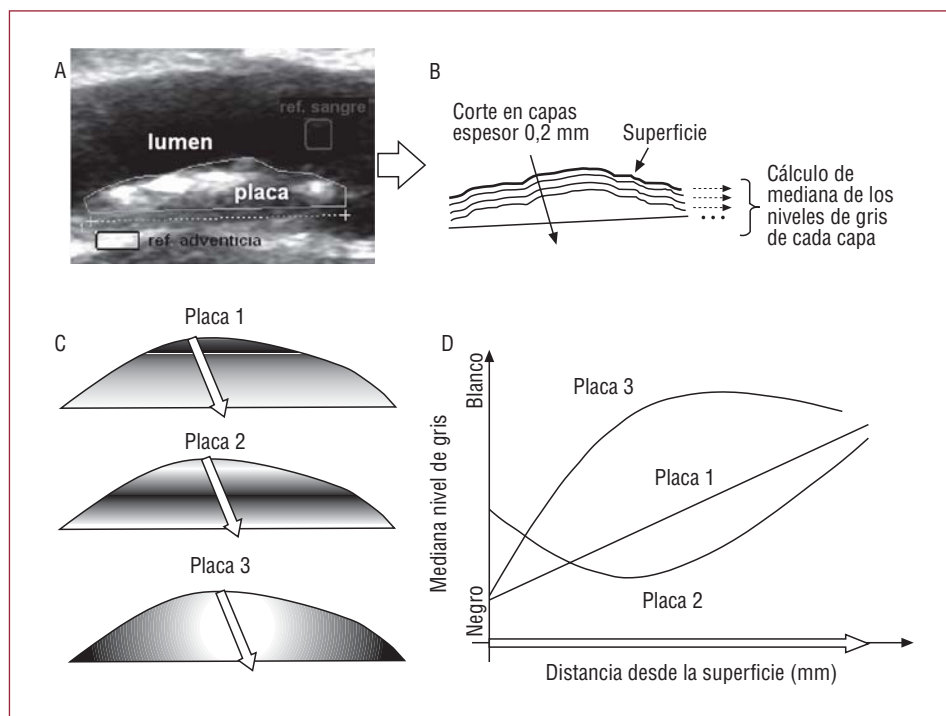


Fig. 1. Método de análisis de ecogenicidad por capas. A: la placa está delimitada manualmente. Se observan los dos cuadrados de referencia para la normalización de brillos ubicados en el lumen y la adventicia. B: la placa se subdivide en capas de 0,2 mm de espesor, paralelas a la curva de superficie. Para cada lonja se calcula la mediana de niveles de gris y se construye la curva de profundidad. C: esquema de tres placas con diferentes composiciones. D: curvas de profundidad para cada una de las placas simuladas.

– El operador desplaza dos marcas cuadradas (20 píxeles de lado), una roja y otra verde, dentro del lumen («referencia sangre») y sobre la pared más brillante de la arteria («referencia adventicia»), respectivamente (fig. 1A).

– Utilizando la MNG de los píxeles dentro de cada marca cuadrada como referencia, se normaliza la imagen de manera que todos los píxeles con nivel de gris por debajo de «referencia sangre» sean 0 y por sobre «referencia adventicia», 255. Los valores intermedios se ajustan linealmente^{14,16}. Este procedimiento de normalización permite compensar la ganancia del ecógrafo y las diferencias propias de estructura del paciente.

– Mediante algunos clics, el operador delimita manualmente la placa creando un polígono que la encierra dentro de un contorno (fig. 1A). El número de píxeles dentro del contorno se utiliza para estimar el tamaño de la placa 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.

Luego, el algoritmo de análisis cuantifica la placa realizando automáticamente los procedimientos detallados a continuación:

– En función de la posición de la placa, identifica los píxeles que conforman la interfaz pared-lumen y los agrupa en una curva denominada curva de superficie (fig. 1B).

– Para cada píxel, dentro del contorno delimitado por el usuario, calcula la distancia mínima a la curva de superficie.

– Estableciendo capas de 0,2 mm de espesor, agrupa los píxeles en función de su distancia a la curva de superficie, estratificando la placa en láminas paralelas a la interfaz pared-lumen (fig. 1B).

– Para cada lámina de 0,2 mm de espesor, calcula la MNG de todos sus píxeles.

De esta manera, a cada placa corresponde una curva de MNG en función de la profundidad, en cortes de 0,2 mm. El espesor de la capa se adoptó en función de la resolución del ecógrafo, estimada en aproximadamente 0,1 mm. Tanto el análisis general como el por capas se realizaron sobre los 2 mm superficiales (primeras 10 capas). A modo de ejemplo, obsérvese la fig. 1C y D. A pesar de que en general los niveles de gris de las tres placas son similares, sólo estudiando las curvas de profundidad se distinguen placas con una progresión lineal de densidad (Placa 1), de otras con núcleos más opacos (Placa 2) o densos (Placa 3). El algoritmo tiene un coste computacional moderado que implica un tiempo de procesamiento inferior a los 5 s por placa.

Análisis estadístico de la curva MNG por grupos de riesgo

Cada placa conforma una unidad de análisis independiente, asociada a la información clínica de

TABLA 1. Características clínicas

Pacientes, n	42
Varones, n (%)	28 (66)
Edad (años)	56 ± 8
Fumador actual, n (%)	12 (29)
Índice de masa corporal	26 ± 3,8
Presión arterial sistólica (mmHg)	135 ± 19
Presión arterial diastólica (mmHg)	81 ± 13
Colesterol total (mmol/l)	5,17 ± 1
Colesterol de las HDL (mmol/l)	1,35 ± 0,55
Colesterol de las LDL (mmol/l)	3,15 ± 0,85
Triglicéridos (mmol/l)	1,48 ± 0,96
Número de placas por paciente	3 ± 2

Valores expresados como media ± desviación estándar.

cada paciente. Los valores se presentan en general como media ± desviación estándar.

Las placas en carótida y en femoral se estudiaron por separado. Se eligieron tres factores de riesgo en los pacientes: la edad (se utilizó la mediana de la edad como umbral de corte para conformar grupos), el sexo y el consumo de tabaco. Se realizaron tres comparaciones, separando a las placas en dos grupos en función de los tres factores. Para analizar cómo influyen estos factores en la ecogenicidad de las placas, se realizó un análisis general y un análisis por capas.

En el método general, la MNG se comparó con una prueba de la t de Student para datos no apareados. Valores de $p < 0,05$ se consideraron diferencias significativas. En el caso del método por capas, se promedió la MNG capa a capa en cada grupo, confeccionando dos curvas promedio. La comparación de las capas entre grupos se realizó con un análisis de varianza para dos factores independientes (ANOVA de dos vías). El primer factor es el grupo y el segundo, la profundidad. Necesariamente, un resultado significativo del ANOVA corresponde a dos curvas que poseen diferencias de MNG en al menos una capa. En ese caso se avanzó con una prueba *post hoc* HSD Tukey y las capas disímiles se identificaron con marcas en las curvas.

Variabilidad interobservador

Un segundo operador analizó un subgrupo aleatorio de 55 placas para estudiar la variabilidad entre observadores para las siguientes variables: área, la MNG de la capa superficial y el valor de la mediana del primer y el segundo milímetro (denominados 0, 1 y 2 mm respectivamente). La distribución del área de la placa se normalizó utilizando la función logaritmo. Informamos media, desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV) como $(DE / media) \times 100\%$. También se realizaron correlaciones

TABLA 2. Resultados de ecogenicidad por el método general

	Grupo 1 MNG ± DE (n)	Grupo 2 MNG ± DE (n)	p
Placas femorales (n = 62)			
Edad	< 59 años 99 ± 32 (41)	≥ 59 años 118 ± 35 (21)	< 0,05
Sexo	Varones 107 ± 32 (48)	Mujeres 102 ± 41 (14)	NS
Fumadores	Sí 97 ± 21 (21)	No 110 ± 38 (41)	NS
Placas carotídeas (n = 65)			
Edad	< 59 años 101 ± 30 (43)	≥ 59 años 114 ± 53 (22)	NS
Sexo	Varones 109 ± 37 (47)	Mujeres 97 ± 44 (18)	NS
Fumadores	Sí 105 ± 27 (-23)	No 106 ± 45 (-42)	NS

Cada placa es una unidad de análisis independiente, asociada a los datos clínicos del paciente. Se informa la mediana de niveles de gris (MNG) y la desviación estándar (DE) de todos los píxeles dentro del contorno de la placa. La diferencia de la MNG entre grupos se estudió con una prueba de la t de Student y un umbral de $p < 0,05$. Al separar las placas por sexo y fumadores, en todos los casos las diferencias de edad entre grupos resultaron no significativas (NS).

por el método de cuadrados mínimos y se analizaron tendencias en el gráfico de residuos²⁴.

RESULTADOS

El riesgo de enfermedad coronaria de la población según la escala de Framingham fue del $12 \pm 8\%$ a 10 años. El resto de las características clínicas de los pacientes se detallan en la tabla 1. Se hallaron y analizaron 127 placas en los 42 pacientes. La ecogenicidad de las placas femoral y carótida resultaron similares en el análisis general y por capas (fig. 2). Como se observa en la curva de MNG, la ecogenicidad del conjunto de placas tiende a aumentar linealmente hacia su interior. La tendencia lineal resultó significativa ($r = 0,96$; $p < 0,001$).

En la tabla 2 se muestran los resultados del análisis general. Para el conjunto femorales, las placas de los pacientes de mayor edad resultaron marginalmente más ecogénicas ($p = 0,05$). El sexo y el tabaco no fueron detectados como factores significativos. Para el conjunto carótidas, ninguno de los tres factores resultó significativo.

Los resultados del método por capas se grafican en los tres renglones de la fig. 3. En el primer

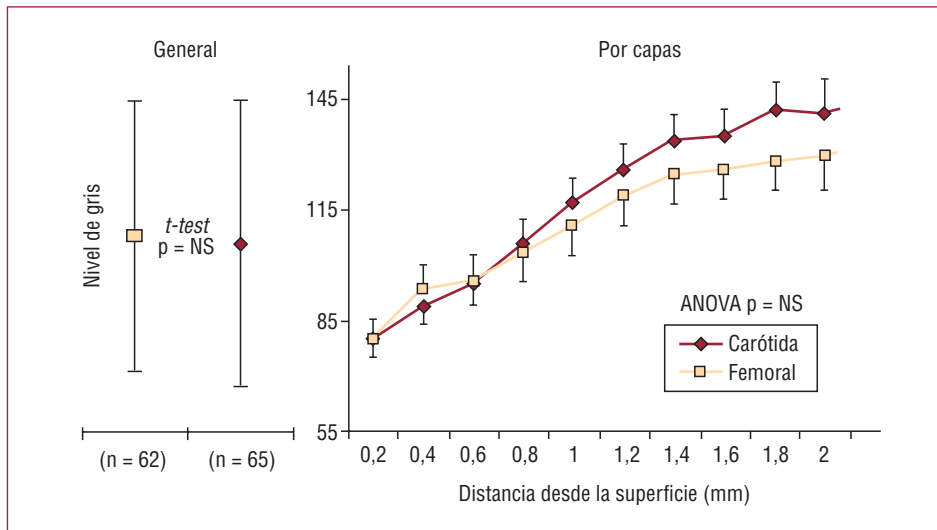


Fig. 2. Análisis por el método de capas de las placas en dos grupos: carótidas y femorales. Izquierda: promedio de la mediana de niveles de gris y la desviación estándar para el método general. El sitio no influye en los grises en general; prueba de la t de Student no significativa (NS). Derecha: reconstrucción de curvas de profundidad promedio para cada capa en ambos grupos. Se informa la media y el error estándar por capa. Nótese que las curvas son similares con una tendencia lineal positiva hacia el interior de la placa. El análisis de varianza de dos vías (ANOVA) resultó NS.

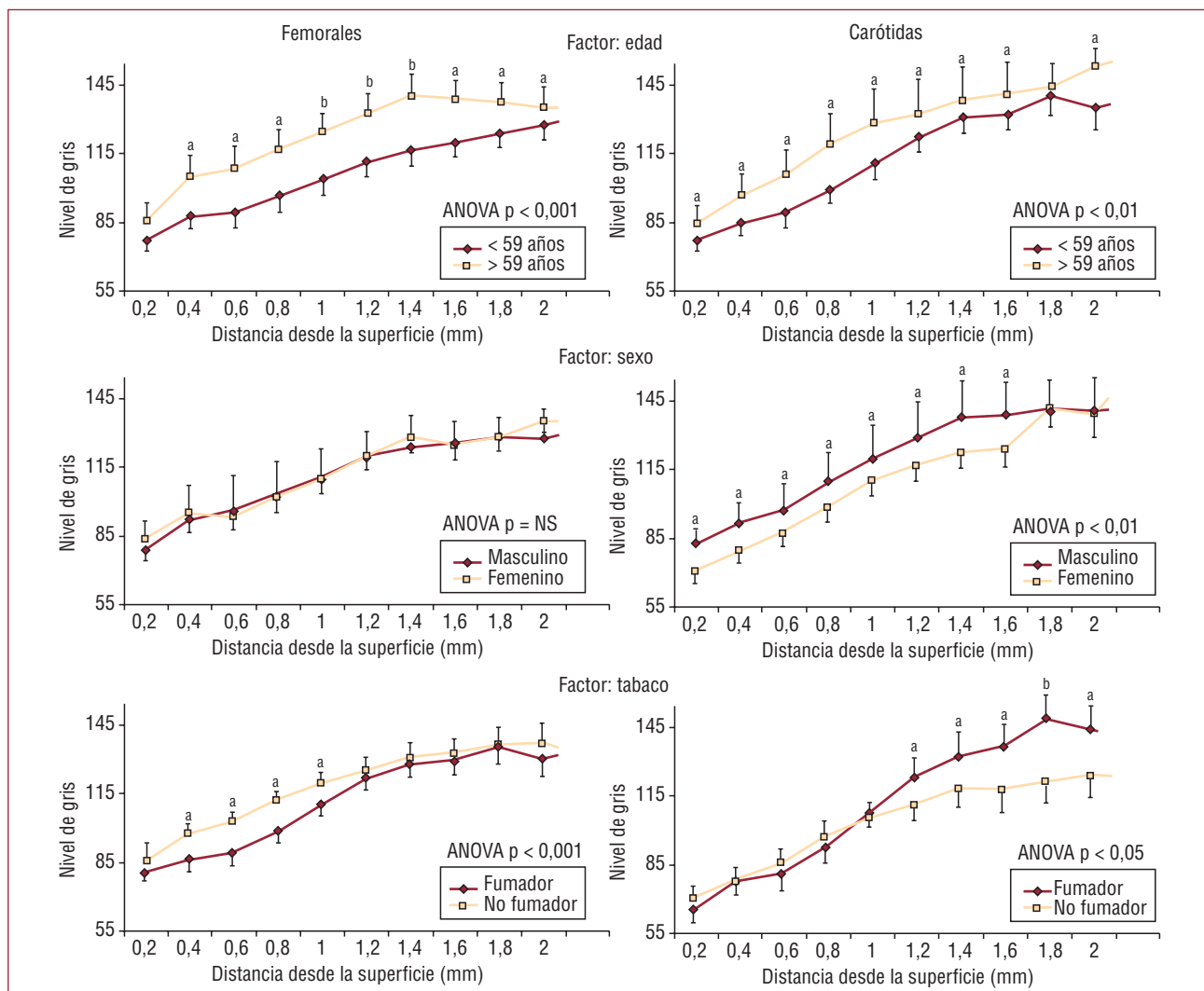


Fig. 3. Reconstrucción de curvas de mediana de niveles de gris (MNG) en función de la profundidad por capas. A la izquierda, las placas femorales y a la derecha, las carótidas. En cada renglón se han separado dos grupos para tres factores de riesgo diferentes: edad, sexo y tabaquismo. Las curvas se comparan con una ANOVA de dos vías y luego las capas, con una prueba *post hoc* HSD Tukey.

^ap < 0,05.

^bp < 0,01.

renglón se observa que las placas de los pacientes de mayor edad resultaron más ecogénicas con respecto a las de los más jóvenes, tanto para las placas femorales (ANOVA, $p < 0,001$) como para las carótidas (ANOVA, $p < 0,01$). En ambos casos, al menos 9 de 10 capas resultaron significativamente diferentes. En el segundo renglón se observa que varones y mujeres presentaron placas femorales de ecogenicidad similar, mientras que los varones mostraron placas más brillantes que las mujeres en sus carótidas (ANOVA, $p < 0,01$). En el tercer renglón se observa que la región superficial de las placas femorales en los fumadores fue menos ecogénica que la de los no fumadores (ANOVA, $p < 0,01$). En contraste, el núcleo de las placas en carótida de los fumadores resultó más brillante que la de los no fumadores (ANOVA, $p < 0,05$).

Repetibilidad entre observadores

La DE y el CV de mediciones repetidas de MNG generales por dos observadores independientes fueron 6,7 y el 7,5%, respectivamente. Ambas correlacionadas fuertemente ($r = 0,99$; $p < 0,001$). Para las capas 0, 1 y 2 mm, la DE y el CV fueron 8,8 y el 12%, 8,4 y el 9,2%, y 8,9 y el 7%, respectivamente. Las correlaciones entre observadores para las capas de 0, 1 y 2 mm fueron $r = 0,81$ ($p < 0,001$), $r = 0,93$ ($p < 0,001$) y $r = 0,99$ ($p < 0,001$), respectivamente. La DE y el CV para el logaritmo del área de las placas fue 0,087 log mm² y el 6,6% respectivamente. También resultaron con fuerte correlación ($r = 0,97$; $p < 0,001$). En todas las correlaciones se verificó la ausencia perceptible de tendencias en el análisis de residuos.

DISCUSIÓN

Este trabajo extiende el análisis tradicional de ecogenicidad de placas de ateroma, que plantea calcular la MNG de los píxeles de la lesión en general, estudiándola en capas o láminas paralelas a la superficie. Mientras que las variabilidades entre observadores de ambos métodos fueron similares, el análisis por capas resultó ser más efectivo que el método general para identificar la influencia de los factores de riesgo en la ecogenicidad de las placas. Así por ejemplo, la edad, el sexo y el tabaquismo fueron factores que modificaron la estructura de las placas hacia su interior y sólo se pudo detectarlos con el nuevo método propuesto. La mayor especificidad de estratificación en profundidad frente al método tradicional general es el principal hallazgo del presente estudio.

La vulnerabilidad de una placa de ateroma depende de su composición. En general, el segmento arterial más explorado es la carótida, aunque

estudios en femorales revelan que la composición de las placas en esta región puede ser utilizada para predecir eficazmente el riesgo cardiovascular^{25,26}. Por esta razón se incluyó ambos segmentos en nuestro estudio. Las placas lipídicas, las que poseen un núcleo lipídico y una fina capa calcificada en la superficie o las que presentan hemorragias internas tienen mayor tendencia a romperse y se las declara vulnerables^{16,22,23}. Un análisis general de los niveles de gris resulta en ese caso poco específico para detectar estas particularidades regionales. El nuevo método sería equivalente a realizar una histología virtual en capas evaluando la ecogenicidad de las lonjas. Como muestra la fig. 2, si la curva de MNG en función de la profundidad se proyecta sobre el eje vertical de niveles de gris, se reduce al análisis general donde la información del interior permanece escondida. Obsérvese en el esquema de la fig. 1C y D que unas placas que en general podrían tener niveles de gris similares ahora pueden diferenciarse claramente a través de sus curvas.

Este nuevo enfoque potencia la información disponible al analizar la composición de una placa en niveles de gris, pero plantea la necesidad de una prueba estadística que permita comparar ahora dos curvas en lugar de dos valores promedio. En este trabajo se utilizó un ANOVA de dos vías, cuyos factores independientes son el grupo y la profundidad. Para determinar si un factor de riesgo influye en la composición de las placas, sistemáticamente se las dividió en dos grupos promediando sus curvas capa a capa. Como puede observarse en la fig. 3, el nuevo método permitió evidenciar diferencias entre las curvas de profundidad que en ningún caso fueron detectadas por el método general. Los resultados estadísticos confirman las inspecciones visuales. Cuando las curvas de profundidad tienden a entrelazarse, el ANOVA resultó no significativo (fig. 2). Sin embargo, cuando las capas tendieron a diferenciarse, la prueba *post hoc* resultó suficientemente robusta para evidenciar la localización exacta de las diferencias (fig. 3).

Otros dos hallazgos que se desprenden directamente de la fig. 2 son la tendencia lineal de densidad en función de la profundidad y la similitud de ecogenicidad entre segmentos. Con respecto al primero, nuestros datos confirman curvas de profundidad halladas por otros investigadores²⁰. La invasión de la lesión hacia el lumen debe entenderse como un estadio avanzado de la enfermedad, que ya cumplió la fase de remodelamiento elástico. No resulta contradictorio pensar que, a medida que se avanza en el análisis de ecogenicidad hacia la adventicia, el tejido es más denso. De hecho, es la adventicia lo que se utiliza como referencia del nivel de gris más alto. Con respecto a la similitud de

ecogenicidad de las placas carotídeas y femorales, se confirma en las curvas de la fig. 2. Quizá la normalización de grises haya sido un factor que influyera en ese sentido²⁷. También, el hecho de promediar un gran número de curvas puede producir una tendencia hacia la media. Para identificar patrones de curvas vulnerables, se hace necesario un análisis de la composición individual de las placas de cada paciente. Podrían establecerse así curvas de normalidad y se podría detectar patrones anómalos que puedan predecir futuras roturas.

Como se observa en el primer renglón de la fig. 3, la edad produce placas más ecogénicas en ambos sitios, coherente con la historia natural de la aterosclerosis: las placas se vuelven más fibrosas con el tiempo²⁸. En el caso de los factores sexo y tabaquismo, las edades de los distintos grupos no presentaron diferencias significativas; por lo tanto, las diferencias de ecogenicidad se explican por otros motivos. Entre varones y mujeres no se hallaron diferencias para las placas femorales, pero en los varones se hallaron placas carotídeas más ecogénicas que en las mujeres. Esto coincide parcialmente con un estudio de más de 600 sujetos en el que las placas carotídeas ecogénicas resultaron más frecuentes en los varones⁶. Asimismo, aunque no haya diferencias de edad, los varones tienden a desarrollar placas en edad más temprana⁷ y, por lo tanto, sus lesiones, al ser más antiguas, podrían ser más densas. Sin embargo, con un número similar de integrantes, se reveló que son las mujeres las que poseen mayor ecogenicidad⁷. En este último caso, los grupos no estaban ajustados por edad y posiblemente otros cofactores como el tamaño de las placas o los valores de colesterol impidan una comparación adecuada. Finalmente, el caso del tabaco mostró que las placas en femoral son menos ecogénicas en su superficie para los fumadores y más ecogénicas en su interior en las carótidas. Este último resultado en carótidas es coherente con publicaciones previas⁶. Quizá el hecho de que los fumadores hayan presentado en la superficie de sus placas femorales menor densidad explica el mayor riesgo de rotura ligado a ese factor de riesgo²⁵. La discusión sobre la influencia de los factores de riesgo en la composición debe profundizarse en futuros estudios con mayor número de individuos para permitir los ajustes pertinentes.

Este trabajo tiene algunas limitaciones que se deben mencionar. La reproducibilidad de los métodos cuantitativos de caracterización de placas ha sido tratada ampliamente¹³⁻¹⁵. Aquí se buscó minimizar la variabilidad utilizando un único experto utilizando el mismo equipamiento para captar, normalizar y procesar todas las imágenes^{14,27}. En el análisis entre observadores, los CV rondaron el 10%, tanto para el método general como para las

capas superficiales y de 1 y 2 mm de espesor. El hecho de que la variabilidad sea similar en ambos métodos resulta razonable, ya que la técnica es esencialmente la misma, y la diferencia reside en el procesamiento automático del laminado. La repetibilidad no se analizó en el presente estudio porque el seguimiento de los pacientes en el centro de prevención no lo permite. Es importante destacar que se utilizaron sólo las primeras 10 capas de cada placa en el análisis de ecogenicidad. Se decidió estudiar la región más cercana a la interfaz pared-fluido principalmente por dos razones. Primero, la rotura de las placas se ha asociado a tensiones de corte elevadas en regiones superficiales que, en el caso de placas cubiertas con una fina capa fibrosa, la quiebran y permiten el contacto del contenido lipídico con la sangre. En segunda instancia, como los tamaños de las placas son variables, era necesario adoptar un número de capas que permitiera incluir el mayor número de lesiones. La elección de cortes radiales se adoptó debido a que la interfaz pared-fluido es la única que puede adoptarse como referencia para realizar cortes paralelos. Para realizar cortes longitudinales no habría una referencia clara ni de inicio ni de fin de la lesión. Por otro lado, estudiar el tamaño de la placa no constituía un objetivo primordial de este estudio. Se deben diseñar futuros protocolos para enfocar temas como el área y su relación con la composición de las lesiones. Otros investigadores que han avanzado en la estratificación de la placa optaron finalmente por cuantificar la composición por umbrales de grises y dar color a las diferentes regiones²⁰. Quizá el método estadístico presentado en nuestro estudio para analizar las diferencias entre curvas pueda contribuir a perfeccionar ese enfoque. Resta aún trabajar en pacientes sintomáticos o en atención secundaria para avanzar en la obtención de curvas de referencia que permitan evaluar de forma temprana la vulnerabilidad de las placas de ateroma y favorecer un tratamiento preventivo individual.

CONCLUSIONES

Mediante técnicas de procesamiento de imágenes, es posible estratificar la ecogenicidad de placas de ateroma en capas y construir curvas de mediana de niveles de gris en función de la profundidad. Agrupando las placas en función de los factores de riesgo de los pacientes, estas curvas permiten estudiar la ecogenicidad con un grado de detalle mayor que el que resulta de un análisis general tradicional. Contar con la posibilidad de describir cuantitativamente configuraciones regionales de la estructura de las lesiones en función de la profundidad es un primer paso para avanzar en la estimación de la vulnerabilidad a la rotura.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Hellings WE, Peeters W, Moll FL, Pasterkamp G. From vulnerable plaque to vulnerable patient: the search for biomarkers of plaque destabilization. *Trends Cardiovasc Med*. 2007;17:162-71.
- Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation*. 1996;94:928-31.
- Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2008;70:1200-7.
- Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillesen H. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation*. 1998;97:34-40.
- Sharrett AR, Ding J, Criqui MH, Saad MF, Liu K, Polak JF, et al. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their associations with subclinical atherosclerosis: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2006;186:441-7.
- Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke*. 2007;38:2873-80.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276-82.
- Matsagas MI, Vasdekis SN, Gugulakis AG, Lazaris A, Foteinou M, Sechas MN. Computer-assisted ultrasonographic analysis of carotid plaques in relation to cerebrovascular symptoms, cerebral infarction, and histology. *Ann Vasc Surg*. 2000;14:130-7.
- Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation*. 2004;110:756-62.
- Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg*. 1988;29:676-81.
- Montauban van Swijndregt AD, Elbers HR, Moll FL, De Letter J, Akerstaff RG. Ultrasonographic characterization of carotid plaques. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24:489-93.
- Mayor I, Momjian S, Lalive P, Sztajzel R. Carotid plaque: comparison between visual and grey-scale median analysis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:961-6.
- Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaides AN, Dhanjil S, Pare GJ, Stevens JM. Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity? *Stroke*. 2000;31:2189-96.
- Fosse E, Johnsen SH, Stensland-Bugge E, Joakimsen O, Mathiesen EB, Arnesen E, et al. Repeated visual and computer-assisted carotid plaque characterization in a longitudinal population-based ultrasound study: the Tromsø study. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32:3-11.
- Sztajzel R. Ultrasonographic assessment of the morphological characteristics of the carotid plaque. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:635-43.
- Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromsø study. *Circulation*. 2001;103:2171-5.
- Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*. 2001;104:68-73.
- Tegos TJ, Stavropoulos P, Sabetai MM, Khodabakhsh P, Sassano A, Nicolaides AN. Determinants of carotid plaque instability: echoicity versus heterogeneity. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;22:22-30.
- 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.
- Wilhjelm JE, Grønholdt ML, Wiebe B, Jespersen SK, Hansen LK, Sillesen H. Quantitative analysis of ultrasound B-mode images of carotid atherosclerotic plaque: correlation with visual classification and histological examination. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998;17:910-22.
- Tegos TJ, Sohail M, Sabetai MM, Robless P, Akbar N, Pare G, et al. Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1937-44.
- Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003;349:2316-2.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307-10.
- Schmidt C, Fagerberg B, Hulthe J. Non-stenotic echolucent ultrasound-assessed femoral artery plaques are predictive for future cardiovascular events in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2005;181:125-30.
- Kekäläinen P, Sarlund H, Farin P, Kaukanen E, Yang X, Laakso M. Femoral atherosclerosis in middle-aged subjects: association with cardiovascular risk factors and insulin resistance. *Am J Epidemiol*. 1996;144:742-8.
- 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;17:179-86.
- Sary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1177-8.