

Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana

ATEROSCLEROSIS DE LAS CARÓTIDAS: ESTUDIO PATOMORFOLÓGICO Y MORFOMÉTRICO UTILIZANDO EL SISTEMA ATEROMÉTRICO

Dr. José E. Fernández-Britto Rodríguez, Dr. Leonel Falcón Vilaú, Dr. José A. Castillo Herrera, Dr. Hans Guski y Dr. K. Affeld

RESUMEN

Se analizan las arterias carótidas primitivas derecha e izquierda y los 3 cm proximales de sus bifurcaciones interna y externa de un total de 201 necropsias que reunieron las condiciones para ser consideradas como una serie consecutiva. Se incluyen en los análisis la edad, el sexo, la enfermedad básica causante de la muerte así como la causa directa de ésta. Las arterias, para su estudio patomorfológico y morfométrico se procesan siguiendo criterios internacionales establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se realizan análisis cualitativos y cuantitativos de las arterias y se aplica el sistema aterométrico (SA), metodología considerada idónea por la OMS para investigar y caracterizar la lesión aterosclerótica. Para su análisis se crearon 4 grupos de edades: menores de 40 años, de 40 a 59; de 60 a 79 y mayores de 79 años. También se consideró el sexo en los análisis. Los resultados más relevantes fueron los siguientes: La aterosclerosis progresa con la edad en todos los tipos de lesiones y en todas las variables del SA. La carótida derecha resultó la arteria más afectada en los 2 sexos. La edad de mayor progreso de las placas fibrosas fue entre los 40 y 50 años y a partir de los 60 años la placa grave progresó notablemente. Los mayores de 80 años exhibieron menos placas graves y fibrosas que los del grupo de 60 a 79 años. Como resultado de esta investigación se plantea la hipótesis de que la geometría vascular de las carótidas es la responsable de la mayor afectación en el lado derecho.

Descriptores DeCS: ATEROSCLEROSIS/patología; ENFERMEDADES DE LA ARTERIA CAROTIDA/patología; ARTERIAS CAROTIDAS/patología; AUTOPSIA.

La aterosclerosis constituye la primera causa de muerte y la primera de morbilidad entre los ingresados hospitalarios en todos aquellos países donde las infecciones no ocupan este lugar. Conceptos similares pueden asegurarse cuando la expectativa de vida de un país es

superior a los 65 años. Cuba se encuentra entre estos países (Fernández-Britto JE. Atherosclerotic lesion: a morphometric study applying a biometric system [Thesis of Doctor in Medical Sciences, Promotion B]. Humboldt University of Berlin, 1987).^{1,2}

La enfermedad cerebrovascular (ECV) constituye la tercera causa de muerte en Cuba y en aquellos países donde se cumpla lo expresado anteriormente. Es bien conocido que la aterosclerosis es la causa primordial de la ECV y que el grado de afectación aterosclerótica de las arterias carótidas y de las vertebrales es el mayor responsable de la ECV.³⁻⁵

Las carótidas son arterias de fácil exploración y diagnóstico con los medios modernos no invasivos de técnicas imagenológicas (ultrasonido, doble doppler y otras). El tratamiento de urgencia de severas lesiones arteriales carotídeas y su operación en frío, han logrado éxitos de importancia en la prevención de accidentes cerebrovasculares más severos.⁶⁻⁸

Los objetivos del presente trabajo son: 1) Analizar, según la edad y el sexo, la distribución y las principales características patomorfológicas y morfométricas con que se presentan las diferentes lesiones ateroscleróticas en ambas regiones carotídeas derecha e izquierda, en un conjunto de necropsias consecutivas; 2) Estudiar el ritmo de progresión de cada tipo de lesión aterosclerótica a medida que la edad progresa; 3) Analizar comparativamente la distribución de cada tipo de lesión aterosclerótica en las carótidas derecha e izquierda.

MÉTODOS

Se estudian 201 necropsias consecutivas del Hospital Militar Central «Dr. Carlos J. Finlay», de los pacientes fallecidos que reunieran las condiciones siguientes: de muerte natural, mayores de 15 años y que se pudieran disecar y analizar adecuadamente las carótidas derecha e izquierda tal y como se precisó en el modelo de recolección del dato primario de esta inves-

tigación. Los sujetos se dividieron según el sexo y se crearon 4 grupos de edades: a) menores de 40 años; b) de 40 a 59 años; c) de 60 a 79 años y d) mayores de 79 años.

Además del procedimiento normado para cada necropsia, se disecaron de manera especial las arterias carótidas primitivas derecha e izquierda, desde su origen hasta 3 cm distales de cada una de sus ramas interna y externa. Cada arteria se abrió longitudinalmente por su cara ventral y se extendió sobre un cartón poroso previamente humedecido por su adventicia de manera que la íntima arterial quedó expuesta para ser analizada. Este procedimiento fue el sugerido y adoptado por un grupo de expertos de la OMS desde 1957.^{9,10}

La preparación se cubrió con un algodón, se identificaron las arterias de acuerdo con el número correspondiente de la necropsia y se fijaron en formalina neutra bufferada por más de 72 h. Posteriormente se procedió a la coloración utilizando el método de Holman^{11,12} (Sudán IV) para poder destacar las lesiones adiposas en color rojo intenso y delimitar mejor los bordes de las otras lesiones.

Una vez preparadas las arterias de esta manera se procedió a los análisis cualitativo y cuantitativo.

El análisis cualitativo consistió en la identificación de cada tipo de lesión aterosclerótica (LA), estría adiposa (EA), placa fibrosa (PF) y placa grave (PG) (complicada y calcificada). Se calcó en un acetato transparente el área total de la arteria (en mm²) y su longitud (en milímetros). Cada tipo de lesión aterosclerótica se calcó también dentro de la arteria ya representada previa adecuada identificación de su variedad lesional. Se identificó cada arteria con la numeración correspondiente a la autopsia.

Para realizar el análisis cuantitativo se midió con un digitalizador (Digitizer KD

4300) acoplado a una PC-486 DX4-100MH, el área total de la arteria, el área total de cada tipo de lesión aterosclerótica y la longitud de la arteria. A partir de estas mediciones se elaboraron las variables del SA.

El tratamiento automatizado de la información se realizó en una PC-486, DX4-100MHZ -32MB RAM, utilizando los software Atherosoft I-IV y el paquete estadístico comercial NCSS (Number Cruncher Statistical System) versión 5.4.

Para la aterometría de esta investigación se utilizó la metodología denominada sistema aterométrico (SA), el cual se define como un conjunto de métodos y procedimientos que crea variables interdependientes útiles para la caracterización de la lesión aterosclerótica en cualquier arteria, sector arterial o grupo de pacientes.¹²⁻¹⁶

En este trabajo se utilizaron las variables arteriales del SA, las cuales se dividen en descriptivas y ponderativas o de estimación de la gravedad.

VARIABLES ARTERIALES DESCRIPTIVAS: VARIABLES PRIMARIAS

S = Área total de superficie endarterial expresada en mm².

l = Longitud del vaso en estudio expresada en mm.

x = Área total de superficie endarterial afectada por estrías adiposas, expresada en mm².

y = Área total de superficie endarterial afectada por placas fibrosas, expresada en mm².

z = Área total de superficie endarterial afectada por placas graves, expresada en mm².

s = Área total de superficie endarterial afectada por cualquier tipo de lesión aterosclerótica, expresada en mm².

s' = Área total de superficie endarterial libre de lesión aterosclerótica, expresada en mm².

Para poder realizar estudios comparativos entre arterias de diferentes tamaños y volúmenes se normalizaron las variables dividiendo el valor de superficie ocupada por cada tipo de lesión entre la superficie total de la arteria. De esta forma se obtuvieron valores normalizados de gran utilidad para cualquier análisis comparativo.

VARIABLES NORMALIZADAS O RELATIVAS

X = x/S Superficie relativa de estrías adiposas.

Y = y/S Superficie relativa de placas fibrosas.

Z = z/S Superficie relativa de placas graves.

Σ = X + Y + Z = s/S Superficie relativa total de aterosclerosis.

σ = s'/S Superficie relativa total libre de lesión aterosclerótica.

Dada la posibilidad de que 2 pacientes tuvieran la misma cantidad total de aterosclerosis, pero distribuida de manera diferente de acuerdo con las distintas lesiones (ver ejemplo), se puede inferir que el paciente A está mucho más severamente afectado que el B, por su mayor contenido de placas fibrosas y graves. Para darle solución a esta probabilidad se procedió a elaborar variables vectoriales de manera que sólo se representarán igual en el mismo espacio mediante el vector resultante aquellos pacientes que tengan la misma cantidad de aterosclerosis en cada tipo de lesión.

Ejemplo

Variable	Paciente A	Paciente B
X	0,10	0,80
Y	0,45	0,10
Z	0,40	0,05
Σ	0,95	0,95

VARIABLES VECTORIALES

$|\bar{V}| = \sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2}$ Módulo del vector estado lesional

$\cos \alpha = X/|\bar{V}|$ Componente de estrías adiposas del total de lesiones.

$\cos \beta = Y/|\bar{V}|$ Componente de placas fibrosas del total de lesiones.

$\cos \gamma = Z/|\bar{V}|$ Componente de placas graves del total de lesiones.

VARIABLES PONDERATIVAS (ÍNDICES)

$\Omega = 2Y + 3Z$ Índice de obstrucción. Representa el volumen de obstrucción promedio de todas las lesiones ateroscleróticas distribuidas en cada arteria.

$P = 4\Omega/r$ Índice de estenosis. Se define con relación al aumento de la resistencia debido a la obstrucción y al tamaño de la arteria expresado mediante su radio ($r =$ radio de la arteria).

$B = \sigma + X$ donde ($\sigma = S - s/S$) Índice de benignidad. Es la suma de la superficie relativa de endarteria no afectada por algún tipo de lesión (sana) y la superficie relativa de estrías adiposas, o sea, la superficie relativa de endarteria que no emerge o protruye hacia la luz.

RESULTADOS

La distribución, según grupos de edades y sexo, de la población de 201 necropsias se puede observar en la tabla 1. El mayor número de sujetos (99) correspondió a las edades comprendidas entre 60 y 79 años; la distribución por sexos fue muy similar con excepción del grupo de 40 a 59 años donde las mujeres fueron más en proporción de 3/2.

En la tabla 2 se presenta la distribución de las enfermedades básicas causantes de la muerte, así como las causas directas de ésta.

En la tabla 3 se presentan los valores de la media aritmética y de la desviación estándar de las variables arteriales del sistema aterosclerótico (SA) de las 201 necropsias, en las 2 carótidas investigadas.

TABLA 1. Distribución de las necropsias según edad y sexo

Grupos de edades	Hombres	Mujeres	Total
< 40	10	8	18
40-59	10	15	25
60-79	53	46	99
> 79	27	32	59
Total	100	101	201

En la tabla 4, donde se presentan los resultados de las medias aritméticas y sus correspondientes desviaciones estándar para todas las variables del SA en las 2 carótidas, se puede observar que los valores de las estrías adiposas descienden a medida que aumenta la edad con valores en la carótida derecha que oscilan desde 0,107 en los < 40 años hasta 0,022 en los > 79 años y en la carótida izquierda desde 0,110 hasta 0,023 respectivamente.

En la figura 1 se presentan los resultados de las lesiones ateroscleróticas primaria, estrías adiposas, placas fibrosas y placas graves y en la figura 2 los índices de ponderación de la gravedad de obstrucción y estenosis y su contraparte, el de benignidad.

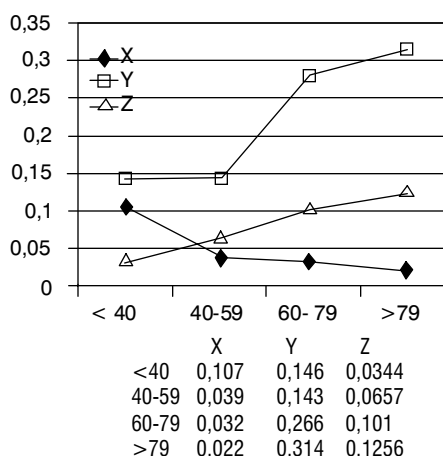


Fig. 1. Valores de las variables lesionales en todos los grupos.

TABLA 2. Distribución de las enfermedades básicas causantes de la muerte y causas de la muerte directa de los 201 sujetos necropsiados

Enfermedad básica causante de la muerte (EBM)			Causa directa de la muerte (CDM)		
1	Enfermedad aterosclerótica	94	1	Infarto miocárdio agudo	43
2	Diabetes mellitus	9	2	Tromboembolismo pulmonar	11
3	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	14	3	Edema pulmonar	9
4	Meningoencefalitis	3	4	Bronconeumonía	49
5	Úlcus péptico	6	5	Sepsis generalizada	12
6	Leptospirosis	3	6	Aneurismas	7
7	Encefalopatía crónica	3	7	Edema cerebral	13
8	Enfermedad neoplásica	28	8	Insuficiencia cardíaca	3
9	Hemorragia cerebral	5	9	Enfermedad cerebrovascular	19
10	Hipertensión arterial	13	10	Daño multiórgano	4
11	Colitis aguda	3	11	Neoplasias	12
12	Pancreatitis aguda	1	12	Otros	3
13	Cirrosis hepática	2	13	Anemia aguda	4
14	Lupus eritematoso sistémico	1	14	Cetoacidosis diabética	2
15	Otitis externa	3	15	Insuficiencia cardíaca	
16	Alcoholismo	4	16	Trastornos del metabolismo	4
17	Otros	9	17	Enterocolitis aguda	1
			18	Crisis hemolítica	2
			19	Infarto intestinal	1
			20	Pancreatitis aguda	1

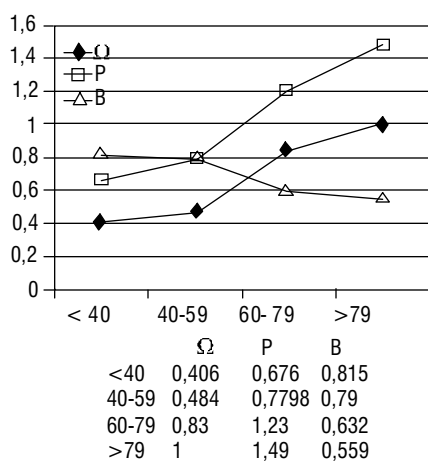


Fig. 2. Valores de los índices aterométricos en todos los grupos.

En la tabla 5 se presentan los resultados de la prueba de la t de Student de las variables del SA en la carótida derecha y en la tabla 6 los de la carótida izquierda,

TABLA 3. Media y desviación estándar de las variables del sistema aterométrico (población)

Variables	No.	Media	DE
CD-X	201	0,036	0,059
CD-Y	201	0,254	0,195
CD-Z	201	0,098	0,179
CD- Σ	201	0,389	0,189
CD- Ω	201	0,803	0,534
CD-P	201	1,205	0,803
CD-B	201	0,647	0,21
CI-X	201	0,033	0,084
CI-Y	201	0,265	0,198
CI-Z	201	0,079	0,152
CI- Σ	201	,377	0,191
CI- Ω	201	0,769	0,5
CI-P	201	1,157	0,765
CI-B	201	0,655	0,207

EA = X
 PF = Y
 PG = Z
 Σ = Total aterosclerosis
 Ω = Índice de obstrucción
 P = Índice de estenosis
 B = Índice de benignidad
 CD = Carótida derecha
 CI = Carótida izquierda
 DE = Desviación estándar

cuando el análisis se realizó entre los diferentes grupos de edades. Entre el primero y el segundo grupo solamente se encontró significación estadística en las estrías adiposas de la carótida derecha. Entre el

primero y el tercer grupo la significación correspondió a las estrías adiposas y las placas fibrosas, así como al total de aterosclerosis y a los 3 índices de ponderación de la gravedad.

TABLA 4. *Media y desviación estándar de las variables del sistema aterométrico según grupos de edades*

Variables	< 40		40-59		60-79		> 79	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
CD-X	0,107	0,09	0,039	0,043	0,032	0,06	0,022	0,043
CD-Y	0,146	0,16	0,144	0,120	0,266	0,20	0,314	0,202
CD-Z	0,038	0,11	0,066	0,194	0,101	0,18	0,126	0,183
CD-Σ	0,291	0,16	0,249	0,175	0,399	0,18	0,462	0,179
CD-Ω	0,406	0,49	0,485	0,549	0,836	0,49	1,000	0,489
CD-P	0,676	0,78	0,779	0,870	1,238	0,73	1,493	0,753
CD-B	0,816	0,20	0,791	0,191	0,632	0,19	0,559	0,192
CI-X	0,110	0,21	0,035	0,051	0,025	0,06	0,023	0,051
CI-Y	0,192	0,22	0,175	0,150	0,273	0,20	0,312	0,189
CI-Z	0,008	0,02	0,022	0,074	0,098	0,18	0,090	0,145
CI-Σ	0,311	0,24	0,233	0,151	0,396	0,18	0,430	0,173
CI-Ω	0,410	0,47	0,418	0,333	0,840	0,50	0,907	0,463
CI-P	0,684	0,79	0,640	0,457	1,259	0,75	1,351	0,748
CI-B	0,799	0,23	0,803	0,153	0,629	0,20	0,593	0,193

EA = X

PF = Y

PG = Z

Σ = Total aterosclerosis

Ω = Índice de obstrucción

P = Índice de estenosis

B = Índice de benignidad

CD = Carótida derecha

CI = Carótida izquierda

DE = Desviación estándar

TABLA 5. Significación de la t de Student entre todos los grupos (carótida derecha)

Variables	G1-G2	G1-G3	G1-G4	G2-G3	G2-G4	G3-G4
X	0,005	0,002	0,001	0,466	0,461	0,257
	3,06	3,557	4,008	0,735	1,633	1,138
Y	0,953	0,008	0,001	0,001	0,001	0,1416
	0,059	-2,841	-3,687	-3,933	-4,783	-1,479
Z	0,554	0,056	0,017	0,413	0,413	0,418
	-0,596	-1,969	-2,462	-0,828	1,316	-0,812
Σ	0,419	0,019	0,001	0,001	0,001	0,032
	0,815	-2,512	-3,797	-3,814	-5,093	-2,165
Ω	0,623	0,002	0,001	0,006	0,006	0,037
	-0,494	-3,427	-4,565	-2,912	-4,11	-2,113
P	0,686	0,01	0,001	0,021	0,021	0,039
	-0,406	-2,821	-3,908	-2,423	-3,575	-2,085
B	0,682	0,002	0,001	0,001	0,001	0,022
	0,41	3,53	4,73	3,69	5,07	2,32

Nota: El primer valor es la significación estadística y el segundo el de la t; G1 < 40 G2 = 40-59 G3 = 60-79 G4 > 79.

X = EA

Y = PF

Z = PG

Σ = Total aterosclerosis

Ω = Índice de obstrucción

P = Índice de estenosis

B = Índice de benignidad

TABLA 6. Significación de la t de Student entre todos los grupos (carótida izquierda)

Variables	G1-G2	G1-G3	G1-G4	G2-G3	G2-G4	G3-G4
X	0,154	0,10451	0,1002	0,3888	0,3483	0,8986
	1,484	1,712	1,732	0,8702	0,9474	0,1276
Y	0,769	0,1565	0,043	0,0095	0,0008	0,2129
	0,29	-1,464	-2,127	-2,695	-3,55	-1,251
Z	0,374	0,0001	0,00001	0,0015	0,0037	0,8723
	-0,901	-4,785	-4,343	-3,269	-2,988	0,161
Σ	0,225	0,1607	0,05	0,00001	0,00001	0,2358
	1,238	-1,454	-1,998	-4,613	-5,244	-1,191
Ω	0,952	0,0016	0,0005	0,00001	0,00001	0,3902
	-0,06	-3,536	-3,941	-5,079	-5,457	-0,8621
P	0,834	0,0084	0,0035	0,00001	0,00001	0,4555
	0,211	-2,874	-3,188	-5,221	-5,326	-0,7485
B	0,958	0,007	0,0018	0,00001	0,00001	0,2652
	-0,052	2,965	3,467	4,764	5,297	1,1191

Nota: El primer valor es la significación estadística y el segundo el de la t; G1 < 40 G2 = 40-59 G3 = 60-79 G4 > 79.

SUMMARY

The right and left primordial carotid arteries and the 3 proximal cms of their internal and external bifurcations in 201 necropsies that met the requirements to be considered a consecutive series were analyzed. Age, sex, basic disease causing death and the direct cause of death were included in the analyses. For the pathomorphological and morphometric study, the arteries processed according to the international standards set by the World Health Organization (WHO). The arteries were qualitatively and quantitatively examined by applying the atherometric system (AS), which is regarded by WHO as the best methodology to study and characterize the atherosclerotic lesion. To this end, 4 age groups were formed: under 40, 40 to 59, 60 to 79 and over 79 years. The most outstanding results were the following: the atherosclerosis increases with rising age in all types of lesions and for all AS variables. The right carotid artery was the most affected in both male and female, the age at which fibrous plaques develop most was 40 to 50 years whereas the progression of the severe plaque was remarkably at 60 and over. Over 80 years-old people showed less severe and fibrous plaques than 60-79 age group. This research work resulted in the hypothesis that vascular geometry of carotid arteries may be responsible for a higher impact on the right side.

Subject headings: ATHEROSCLEROSIS/pathology; CAROTID ARTERY DISEASES/pathology; CAROTID ARTERIES/pathology; AUTOPSY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estadística Anual del Ministerio de Salud Pública, 1996.
2. WHO Health Statistics Annual, 1995.
3. Holme I, Enger SC, Helgeland A, et al. Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries: statistical analysis from Oslo study. *Arteriosclerosis* 1981;1:250-6.
4. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV, Bacallao J, Dujarric R. La aterosclerosis de las arterias cerebrales y su forma de asociación con la aterosclerosis de la aorta. *Rev Cub Invest Biomed* 1982;1:412-26.
5. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV, Bacallao J, Koch AS, Guski H, Campos R. Atherosclerosis in the cerebral arteries, its study applying an Atherometric System. *Cor Vasa* 1991;33(3):188-96.
6. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth: WHO. projects of research. Document WHO/CVD/87.3, 1987.
7. Study Parameters of Pathobiological Determinants of Progression of Atherosclerosis in Youth, USA. Project of research, 1987.
8. Wissler RW. New insights into the pathogenesis of atherosclerosis as revealed by PDAY. *Atherosclerosis* 1994;108(Suppl):3-20.
9. WHO. Grupo de estudio para la clasificación de la lesión aterosclerótica. 1956 (Serie de Reportes Técnicos;No. 143).
10. _____. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in five towns. *Bull World Health Organ* 1976;53(5-6):485-645.
11. Holman RL, McGill HC, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis, the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th Century. *Am J Pathol* 1957;34:209-35.
12. _____. Technics for studying the atherosclerotic lesions. *Lab Invest* 1958;7:42-9.
13. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV. An atherometric system to study atherosclerotic lesion and its organ-related consequences. *Pathol Res Pract* 1987;182(4):488-92.
14. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV, Bacallao J, Koch AS, Guski H. The lesional state vector: a new approach to characterize the atherosclerotic lesion. *Zentrbl Allg Pathol* 1987;133:361-8.
15. _____. Atherosclerotic lesion: morphometric weighting indices to characterize severity. *Z Klin Med* 1987;42:1885-8.

16. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV. Atherometric system: morphometric standardised methodology to study atherosclerosis and its consequences. *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 1989;135:1-12.
17. _____. Sistema aterométrico: metodología estandarizada para el estudio de la lesión aterosclerótica y sus consecuencias. *Rev Cubana Invest Biomed* 1988;7(3):113-23.
18. Fernández-Britto J, Affeld K, Cardinal S, Kosse F von de. Biofluidmechanics of atherosclerotic lesions. *Int J Artif Organs* 1995;18(8):436-7.
19. Affeld K, Cardianal S, Fernández-Britto JE. Influence of blood flow on molecular transport at and in the arterial wall. *Proceeding Fluid - Structure Interactions in Biomechanics, Euromech 344*, 10-13th April. 1996;4.
20. Merino A, Cohen M, Badimon JJ, Fuster V, Badimon L. Synergistic action of severe wall injury and shear forces on thrombus formation in arterial stenosis: definition of a thrombotic shear rate threshold, *JACC* 1994;24(4):1091-4.

Recibido: 17 de febrero de 1998. Aprobado: 28 de febrero de 1998.

Dr. *José E. Fernández-Britto Rodríguez*. Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana. Apartado 6493, La Habana, 10600, Cuba. Fax 537-662075. Correo electrónico jfbritto@infomed.sld.cu