

TESIS DOCTORAL

**Utilidad del estudio Doppler
transcraneal en la detección de
microembolias cerebrales:
descripción, metodología y
aplicabilidad clínica.**

JOAQUÍN SERENA LEAL

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

2001

**Utilidad del estudio Doppler
transcraneal en la detección de
microembolias cerebrales:
descripción, metodología y
aplicabilidad clínica.**

Tesis presentada por

JOAQUÍN SERENA LEAL

Para aspirar al

Grado de Doctor en Medicina

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

Año 2001

I.	INTRODUCCIÓN	1
	Una perspectiva histórica	3
	Detección de microembolias cerebrales gaseosas	3
	Detección de microembolias cerebrales sólidas	3
	Primeros pasos: estudios experimentales	4
	Importancia clínica de la detección de MEs	6
II.	OBJETIVO DEL ESTUDIO	10
III.	MATERIAL Y MÉTODO PARA LA DETECCIÓN DE MICROEMBOLIAS		
	Población de estudio	13
	Protocolo Doppler transcraneal	17
	Doppler transcraneal basal	17
	Detección del shunt derecha-izquierda	17
	Estudio ecocardiográfico	22
	Monitorización de microembolias sólidas	23
	Anexo 1. Variables del cuaderno de recogida de datos	27
IV.	COMENTARIOS A LAS PUBLICACIONES RESULTADO DE ESTE ESTUDIO		
	INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS I		
	Utilidad del Doppler transcraneal con contraste para el diagnóstico de la comunicación derecha-izquierda en el infarto cerebral de adultos jóvenes. <i>Neurología</i> 1996;11:205-2000.		
	Antecedentes y justificación del estudio	35
	Objetivo	35
	Comentario de los resultados	36
	Contribución a la literatura	38

Limitaciones del estudio40
Conclusiones principales40

INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS II

The Need to Quantify Right-to-Left Shunt in Acute Ischemic Stroke : A Case-Control Study. *Stroke* **1998;29: 1322-1328.**

Antecedentes y justificación del estudio41
Objetivo42
Comentario de los resultados43
Contribución a la literatura50
Conclusiones principales51

INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS III

The usefulness of microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke. A prospective study. *Cerebrovasc Dis* **2000;10:278-282.**

Antecedentes y justificación del estudio52
Objetivo52
Comentario de los resultados53
Contribución a la literatura57
Conclusiones principales58

V. CONCLUSIONES FINALES59
VI. BIBLIOGRAFÍA61
VII. ARTÍCULOS ORIGINALES68

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

- ACM Arteria cerebral media.
- AIT Accidente isquémico transitorio.
- ASA Aneurisma septal auricular.
- CoDI Comunicación derecha-izquierda.
- CRD Cuaderno de recogida de datos.
- DIVAS arterial Angiografía intraarterial por sustracción digital.
- DTC Doppler transcraneal.
- DTC-c Doppler transcraneal con contraste.
- EC Escala Canadiense.
- ETE Ecocardiografía transesofágica.
- ETE-c Ecocardiografía transesofágica con contraste.
- ETT Ecocardiografía transtorácica.
- ETT-c Ecocardiografía transtorácica con contraste.
- FOP Foramen oval permeable.
- HITS High Intensity Transient Signals.
- MEs Microembolias.
- MV Maniobra de Valsalva.
- ShDI Shunt derecha-izquierda.
- TEP Tromboembolismo pulmonar.
- TVP Trombosis venosa profunda.

Introducción

Las intervenciones terapéuticas, tanto en la fase aguda del ictus como en la prevención secundaria del infarto cerebral, requieren un diagnóstico etiológico preciso. Especial importancia tiene la identificación de un embolismo cerebral arterio-arterial o de origen cardíaco. El diagnóstico de una estenosis carotídea al 70% homolateral a la zona del infarto cerebral comporta la realización de una endarterectomía carotídea, ya que su beneficio ha sido demostrado en amplios estudios controlados.^{1,2} La existencia de una fuente cardíaca de émbolos obliga, en la mayoría de los casos, a instaurar un tratamiento anticoagulante para prevenir las recurrencias. Desde la incorporación de técnicas diagnósticas más sofisticadas como la ultrasonografía dúplex-color, el Doppler transcraneal y la ecocardiografía transesofágica, los embolismos cerebrales constituyen la causa más frecuente de infarto cerebral en los bancos de datos de ictus más modernos. Lindgren et al. observaron una fuente de émbolos en el 43% de los casos (28% de origen cardíaco, 8% de origen arterial y 7% de origen cardíaco y arterial concomitante).³ En la serie de Bogousslavsky et al., el 20.4% de los ictus fueron atribuidos a un origen cardioembólico y en el 27% se sospechó una embolia arterio-arterial por la presencia de una estenosis carotídea superior al 50%.⁴ En el trabajo de Fieschi et al. el estudio angiográfico precoz, dentro de las 6 primeras horas, demostró que el 66% de los pacientes con un infarto del territorio de la arteria cerebral media (ACM) tenían oclusiones arteriales intracraneales que podían ser clasificadas como de origen embólico.⁵

Sin embargo la presencia de una causa potencial de embolia cerebral no supone necesariamente que el infarto cerebral sea debido a un embolismo. Las características clínicas del ictus (inicio no progresivo, presencia de hemianopsia sin hemiparesia o hemihipoestesia, afasia de Wernicke, apraxia ideomotriz, aparición de un déficit máximo que revierte en las horas posteriores, inicio durante el ejercicio físico intenso), y los hallazgos en la TC o la RM craneal (infarto hemorrágico, infarto superficial y profundo del territorio de la arteria cerebral media, infarto superficial de la división inferior de la ACM, infarto del territorio de las arterias cerebelosas o de la arteria cerebral posterior, infartos múltiples) pueden ayudar en el diagnóstico de la embolia cerebral. Pese a todo no existe una prueba diagnóstica que permita asegurar el origen embólico del ictus. El 40% de los infartos cerebrales del Stroke Data Bank fueron clasificados como de causa indeterminada.⁶

En la actualidad el interés se centra en considerar al embolismo cerebral como un fenómeno ocasionado por la oclusión de la arteria receptora del émbolo, independientemente de que la fuente del émbolo sea conocida (corazón, aorta o arterias proximales) o no haya sido determinada.⁷ Este cambio en la visión del problema se fundamenta en el convencimiento de que pequeñas partículas, invisibles a la capacidad de resolución de la ecocardiografía, pueden bloquear las arterias intracraneales y causar infartos devastadores. Además, no es infrecuente atender a pacientes con infartos cerebrales de características clínicas y radiológicas sugestivas de embolia, en los que no existe una fuente arterial o cardíaca de émbolos.

Historia de la detección de microembolias cerebrales

Detección de microembolias cerebrales gaseosas.

La aplicación del estudio Doppler para la detección de embolias gaseosas en el torrente circulatorio fué desarrollada en 1968 por Spencer et al.^{8,9} Ya en esta época mostró su utilidad al ser empleada en la monitorización de la formación de microburbujas de nitrógeno en el proceso de descompresión de submarinistas, permitiendo establecer el procedimiento que permitiera realizarla en condiciones de seguridad, sin formación de microburbujas de gas, evitando el riesgo de embolia gaseosa. Esta técnica detectaba las microburbujas en cavidades cardiacas. En 1988, en que aparecen los trabajos de Lechat et al.,¹⁰ se señala la prevalencia elevada de comunicación derecha-izquierda en pacientes jóvenes con ictus criptogénico y se muestra la utilidad de la administración de contraste salino en la detección del FOP, es decir, la posibilidad de detectarlo inyectando una mezcla de aire y suero salino agitados hasta conseguir una emulsión de microburbujas. Pocos años antes, en 1986, Padayachee et al. comunicó la detección de MEs gaseosas mediante DTC durante la realización de endartectomía carotídea, siendo en 1991 cuando Teague and Sharma¹¹ utilizan el DTC y la administración de microburbujas de aire con fines diagnósticos, para la detección del ShDI y como alternativa al estudio ecocardiográfico.

Detección de microembolias cerebrales sólidas.

Padayachee et al. en 1986, y Spencer et al. en 1990 describieron por primera vez la detección de señales de alta intensidad durante la monitorización con DTC en la endarterectomía carotídea. Padayachee et al.¹² interpretaron dichas señales como turbulencias del flujo sanguíneo o como microburbujas de aire introducidas en el torrente sanguíneo en el momento de inserción del shunt, observando que dichas señales no provocaban efectos adversos en el paciente. Spencer et al.¹³ diferenciaron las señales debidas a microembolias de aire de aquellas señales que corresponderían a elementos formes, asociados a la presencia de trombos intraluminares plaquetarios y a la existencia de placas carotídeas ulceradas. Estos autores remarcaron la ausencia de manifestaciones clínicas concomitantes, relacionaron su persistencia durante horas con el riesgo de sufrir un infarto cerebral, apuntaron la importancia de esta nueva técnica en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos del ictus isquémico, y su posible utilidad en la monitorización de terapias médicas y quirúrgicas en pacientes con factores de riesgo de sufrir un ictus.

Primeros pasos: estudios experimentales.

No es sorprendente que la primera publicación acerca de la detección de embolismos con Doppler transcraneal hiciera referencia a partículas gaseosas, dado que las partículas de gas poseen un elevado índice de reflexión de los ultrasonidos.¹¹

Se han detectado señales mediante Doppler secundarias a partículas de aire u otros gases en la enfermedad por descompresión,⁸ cirugía cardíaca abierta,⁹

artroplastia en fracturas de cadera,¹⁴ y endarterectomía carotídea.¹⁵⁻¹⁸ Otros estudios han observado embolismos debidos a partículas supuestamente no gaseosas. Kelly et col. describieron la detección de señales en vena femoral de pacientes con una fractura de tibia o fémur, proponiendo que eran debidas a embolias de partículas de grasa. Hallazgos similares fueron publicados por Herndon et col. durante el recambio total de cadera.¹⁹ Durante el registro de arteria cerebral media con Doppler transcraneal durante la realización de endarterectomía carotídea, Spencer et al. detectaron señales de Doppler que sugerían la existencia no sólo de embolias de aire, sino también de otras señales que corresponderían a las ocasionadas por elementos sólidos que denominaron “formed-element emboli”.¹³ Sin embargo, en estudios clínicos es extremadamente difícil probar el origen de las señales detectadas mediante ultrasonidos, así como determinar si las señales son debidas no sólo a partículas de aire sino también a la existencia de partículas de material sólido como se proponía. En un intento de responder a esta pregunta se desarrollaron modelos animales para el estudio de las características sonográficas de embolias arteriales compuestas por materiales que están frecuentemente implicados en el embolismo cerebral.²⁰⁻²² La arteria utilizada fue la aorta de conejo, que es de un diámetro similar a la arteria cerebral media en el hombre. Los materiales embólicos inyectados en la aorta de conejo estaban constituidos por coágulos de sangre total, plaquetas, material ateromatoso, grasa o aire. El examen ultrasonográfico se realizó de forma continua durante el estudio, utilizando un equipo de Doppler transcraneal con una sonda de 2 Mhz, un volumen de detección de 15 mm y

a una profundidad de 15 mm. Se midió la intensidad del espectro Doppler mediante una escala de color dividida en 15 secciones, con 3dB de diferencia entre cada segmento. Todos los émbolos introducidos en el torrente sanguíneo fueron claramente detectados, dado que provocaron una señal de al menos 15 dB sobre la señal de fondo del espectro Doppler normal. Un análisis más detallado de las señales mostró una correlación positiva entre la intensidad máxima de la señal Doppler causada por la embolia y el tamaño de la misma. Este hecho fue comprobado para cada tipo de material embólico estudiado.

En resumen, las características de la señal Doppler detectada tras la introducción del material embólico fueron:

1. Duración de la señal detectada inferior a 0.1 segundo.
2. Unidireccionalidad.
3. Aparición aleatoria a lo largo del ciclo cardiaco.
4. Intensidad de la señal variable, dependiendo del tamaño del material embólico y del tipo de material.
5. Sonido característico (“chirps”).

Importancia clínica de la detección de MEs.

El valor potencial de la detección de microembolias en la práctica clínica es considerable. Hasta ahora, la experiencia en la detección de microembolias ha estado limitada a aquellas situaciones, y en aquellos grupos de pacientes, en

que el riesgo de un infarto cerebral era elevado. En estas condiciones algunos autores han detectado una incidencia sorprendentemente elevada de embolias cerebrales asintomáticas. Es importante destacar que dichas microembolias son asintomáticas al menos en el momento en que son detectadas, y que su significado clínico es en gran parte desconocido en la actualidad. Entre las situaciones en que han sido detectadas MEs se incluyen las siguientes:

1. Examen cardiovascular invasivo, como son la angiografía cerebral y el cateterismo cardíaco.²³
2. Cirugía cardiovascular, como es el caso del bypass cardiopulmonar y la endarterectomía carotídea.^{15-18,24,25}
3. Pacientes con estenosis carotídea.²⁶⁻²⁹
6. Ictus reciente.³⁰⁻³⁴
7. Pacientes con fuentes cardíacas potencialmente embolígenas.^{35,36}

La detección de microembolias asintomáticas en estos pacientes permitirá definir grupos de mayor riesgo de infarto cerebral de origen cardioembólico o embólico arterio-arterial, y a su vez tomar decisiones individualizadas, tanto preventivas como terapéuticas. Así, se ha descrito un descenso del número de MES tras endarterectomía carotídea; se ha correlacionado su número con el riesgo embolígeno y las características de las placas de ateroma valoradas mediante dúplex²⁹; y se ha descrito su rápida disminución o desaparición tras el inicio de tratamiento antiagregante endovenoso.³⁷ Pese a todo, la incidencia real y el valor pronóstico de las MEs en pacientes con patología

cerebrovascular continúa siendo controvertida debido a lo novedoso del método, y al limitado número de trabajos realizados hasta la actualidad, habitualmente en series poco amplias de pacientes, sin un seguimiento posterior de los mismos y con resultados variables entre las diversas publicaciones. El principal problema radica en la especificidad de estas señales y en la sensibilidad del instrumento. Los artefactos producidos por los movimientos de la sonda o interferencias pueden ser interpretados como señales embólicas, mientras que la sensibilidad en la detección de los HITS dependerá de la frecuencia ultrasónica y de la amplificación elegida entre otros parámetros dependientes del equipo Doppler.

En 1995 se definieron las características ultrasonográficas de las MEs³⁸ que debieron ser modificadas posteriormente dada la baja especificidad de los criterios iniciales que llevaron a la publicación de trabajos poco fiables.³⁹ El desarrollo, ya finalizado, de un software específico para el contaje automático de estas señales, que tiene en cuenta su amplitud, frecuencia y el desplazamiento a lo largo del vaso examinado, permite la monitorización prolongada de los pacientes y, de esta forma, aumentar la sensibilidad del método.⁴⁰ Sin embargo es poco específico por lo que, hasta el desarrollo de nuevas técnicas que permitan una adecuada discriminación entre MEs y artefactos, el explorador debe estar presente durante el examen.⁴¹

El tiempo es actualmente la limitación más importante en la detección de MEs. Los trabajos más recientes muestran el patrón evolutivo de las MEs y la necesidad de realizar monitorizaciones prolongadas y repetidas,⁴² lo que ha motivado que una de las líneas de investigación en marcha se centre en este

factor: la consecución de un sistema de registro automático que permita diferenciar entre partículas y artefactos, y en las primeras, entre las gaseosas y las constituidas por material sólido.⁴³

Es evidente que los datos disponibles en la actualidad resultan muy esperanzadores y que, aunque el significado de las MEs continúa siendo parcialmente desconocido, cada vez existen más evidencias que sugieren que la detección de este fenómeno puede estar asociada con un aumento del riesgo de ictus en pacientes con enfermedad de la arteria carótida interna^{26-29,44,45} y patología cardíaca potencialmente embolígena.⁴⁶ Además la monitorización sistematizada DTC en el infarto cerebral puede aportar datos que apoyen el mecanismo embólico en pacientes sin una fuente detectada de émbolos. Son claras las ventajas de aplicar un método no invasivo, económico, que puede repetirse siempre que sea necesario y que probablemente tendrá importantes implicaciones tanto diagnósticas como terapéuticas.

II. Objetivo del estudio

Objetivo principal

Determinar la utilidad clínica de la detección de microembolias cerebrales mediante Doppler transcraneal en pacientes con ictus isquémico agudo. Para ello se plantearon los objetivos concretos que detallamos a continuación y que desglosamos para cada etapa de estudio.

Etapa I. Investigación I.

Utilidad del DTC-c en el diagnóstico del ShDI en el adulto joven.

1. Analizar la prevalencia de ShDI en el ictus isquémico en adultos jóvenes.
2. Comparar la eficacia de la ETT-c respecto al DTC-c.
3. Evaluar la importancia del ShDI como factor de riesgo potencial de ictus isquémico criptogénico.

Etapa II. Investigación II.

Utilidad del DTC-c en el diagnóstico del ShDI: la necesidad de cuantificar la magnitud del ShDI.

1. Determinar la prevalencia de ShDI en la población sana.
2. Determinar la prevalencia de ShDI en el ictus isquémico agudo, sin sesgos de edad ni subtipo de ictus.
3. Determinar la importancia de la presencia del ShDI como factor de riesgo vascular.
4. Determinar la sensibilidad y especificidad del DTC-c respecto al ETE-c en pacientes con ictus criptogénico.

5. Determinar la capacidad del DTC-c en la cuantificación de la magnitud del ShDI cardiaco.

Etapa II. Investigación III.

Detección de microembolias sólidas mediante DTC en el ictus isquémico agudo.

1. Estudiar la prevalencia de MEs en una población no sesgada de pacientes con ictus isquémico en fase aguda.
2. Detectar y confirmar la actividad embolígena de fuentes sospechadas o conocidas de ictus embólico.
3. Determinar el valor pronóstico de la detección de MEs en el ictus isquémico agudo: gravedad del ictus, existencia de recurrencias precoces y grado de dependencia al alta.

III. Material y método

El trabajo que presentamos en esta tesis se desarrolla en 2 etapas, que se diferencian fundamentalmente en el planteamiento de un objetivo más inmediato, con disponibilidad de una tecnología más elemental en la primera de ellas. Los resultados del primer estudio no llevaron a diseñar y desarrollar una investigación más amplia y ambiciosa tanto en los objetivos propuestos como en los medios utilizados. El desarrollo del proyecto y las publicaciones resultado de cada fase se resumen en la siguiente tabla:

Etapa I
Investigación I. <i>Utilidad del Doppler transcraneal con contraste para el diagnóstico de la comunicación derecha-izquierda en el infarto cerebral de adultos jóvenes. Neurología 1996;11:205-2000.</i>
Etapa II
Investigación II. <i>The Need to Quantify Right-to-Left Shunt in Acute Ischemic Stroke : A Case-Control Study. Stroke 1998;29: 1322-1328.</i>
Investigación III. <i>Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke. A prospective study. Cerebrovasc Dis 2000;10:278-282.</i>

POBLACION DE ESTUDIO.

Nuestro centro es el hospital de referencia de 4 hospitales comarcales, cubriendo un área con una población de aproximadamente 500.000 habitantes. La media de ingresos de pacientes con un ictus isquémico es de 250 pacientes/año.

Etapa I

Se solicitó la participación en el estudio a 76 pacientes de edad igual o inferior a 45 años que habían ingresado consecutivamente en nuestro hospital entre 1987 y 1994. En el momento del contacto habían fallecido 4 enfermos, 12 habían cambiado de domicilio y dos rehusaron participar en el estudio, por lo que fueron incluidos, finalmente, 58 pacientes. Todos los pacientes habían sido estudiados durante la fase aguda del ictus, siguiendo las recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología.⁴⁷

Etapa II

El periodo de estudio comprendió algo más de un año, desde febrero de 1996 hasta mayo de 1997 (Investigación II e Investigación III).

El objetivo principal fue realizar un estudio sistemático de la detección de microembolias en una población amplia y no seleccionada, para que los resultados fueran fiables. Los estudios previos, incluido el primer trabajo de esta tesis (Investigación I), estaban limitados por analizar series cortas de pacientes muy seleccionados; por la inclusión sólo de pacientes jóvenes,

estudiados en laboratorios de patología vascular; o en laboratorios de ecocardiografía; o por centrarse en pacientes ambulatorios fuera de la fase aguda del ictus y excluyendo ictus graves. Además, en muchos trabajos no se estudió una población control, o bien no se trataba de una población control sana dado que se incluían pacientes sin patología vascular cerebral pero con patología o sospecha de patología cardíaca al ser remitidos para la realización de un estudio ecocardiográfico.^{10,11,15-18,26-36,42, 44-46}

La población de nuestro estudio carece de las limitaciones de los anteriores, ya que está constituida por todos los pacientes ingresados consecutivamente en nuestro servicio por un AIT o infarto cerebral de menos de 48 horas de evolución entre los meses de febrero de 1996 y mayo de 1997.

La población control está formada por familiares sanos de los pacientes, de edad similar, sin historia de enfermedad cerebrovascular, cardiopatía o signos o síntomas de enfermedad pulmonar o hipertensión pulmonar, no siendo excluyente la existencia de factores de riesgo vascular clásicos.

El protocolo fue aprobado por el comité ético de nuestro hospital. En los controles se obtuvo consentimiento informado. En los pacientes se obtuvo consentimiento informado del paciente y si esto no fue posible, consentimiento ante testigo o por el representante legal.

En todos los pacientes se aplicó el siguiente protocolo diagnóstico:

- Historia médica, incluyendo factores precipitantes potenciales del ictus.
- Exploración física.

- Analítica: VSG, hemograma, bioquímica y coagulación.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones.
- TC craneal sin contraste.
- Eco-Doppler color de troncos supraaórticos.
- Estudio Doppler transcraneal:
 - Basal.
 - Monitorización de microembolias.
 - Detección de shunt derecha-izquierda con administración endovenosa de contraste salino.

En el grupo control se realizaron los siguientes estudios:

- Historia clínica con especial atención en factores de riesgo vascular.
- Doppler continuo de troncos supraaórticos.
- Estudio Doppler transcraneal:
 - Basal.
 - Monitorización de microembolias.
 - Detección de shunt derecha-izquierda con administración endovenosa de contraste salino.

En los pacientes con un ictus criptogénico, tras la aplicación del protocolo previo, se realizó un ecocardiograma transesofágico además de cualquier otra exploración considerada adecuada para dilucidar la etiopatogenia del ictus, siguiendo las directrices del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN.⁴⁷

La clasificación del ictus se realizó de acuerdo con los criterios definidos en la Base de Datos de Ictus de la Sociedad Española de Neurología, que incluye 5 categorías:

- Aterotrombótico (aterosclerosis de grandes arterias).
- Cardioembólico.
- Lacunar.
- Causas poco frecuentes.
- Indeterminado.

Los criterios que definen cada uno de ellos quedan recogidos en la sección “Subjects and Methods” en *“The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke. A case-control study”*.

En el anexo 1 se recogen las variables que constituyeron la base de datos diseñada para el estudio. En todos los pacientes, junto con las variables específicas, se recogieron las variables de la Base de Datos de Ictus de la Sociedad Española de Neurología (BADISEN).

Se aplicó la misma sistemática de trabajo en todos los pacientes, independientemente de la categoría clínica del ictus.

PROTOCOLO DOPPLER TRANSCRANEAL.

Doppler transcraneal basal

Se exploraron todas las arterias intracraneales del polígono de Willis y del territorio vertebrobasilar, comenzando por el lado derecho, recogiendo los datos de las mismas tanto en papel térmico como en formato digital.

Detección del shunt derecha-izquierda.

Etapa I

Se utilizó un DTC *Labodop Módulo Transcraneal MTC 2*, con monitorización unilateral de la ACM derecha, y simultáneamente a la realización del ETT-c. El contraste empleado se obtuvo mezclando 9 ml de suero salino fisiológico con 1 ml de aire mediante un sistema cerrado de 2 jeringuillas conectadas con una llave de 3 pasos. El material obtenido se inyectó en forma de bolo rápido en tres ocasiones en reposo y en tres ocasiones durante la maniobra de Valsalva.

El diagnóstico de ShDI intracardiaco por DTC-c se estableció cuando se visualizaron burbujas de contraste en cavidades cardiacas izquierdas en el ETT en los 3 ciclos cardiacos siguientes a la visualización del contraste en cavidades derechas y cuando se detectaron señales acústicas típicas (chasquido) en la ACM mediante el DTC dentro de los primeros 10 segundos tras la administración del contraste. Para aceptar la prueba como válida se exigió una perfecta opacificación de las cavidades derechas en la imagen ecocardiográfica después de la infusión de contraste.

En base a los resultados del DTC-c el ShDI se clasificó en:

- Shunt mínimo, cuando el número de señales de alta intensidad registradas en el DTC fue inferior o igual a 10 señales.
- Shunt masivo, cuando el número de señales de alta intensidad registradas en el DTC fue superior a 10 señales.

Etapa II

Estandarización del método

Se utilizó el equipo *Multi DOP X-4, TCD 8* de DWL que permite la monitorización bilateral de la ACM, la grabación en disco duro de las señales, su conteo y su análisis posterior. El estudio DTC-c y ETE-c no fueron coincidentes. La preparación del contraste salino fue la misma que la descrita en la etapa I, 9 ml de suero fisiológico estéril y 1 ml aire. Se utilizó una vía venosa de 20-gauge/32mm siempre en una vena antecubital, 2 llaves de 3 pasos y un mínimo de 10 mezclas entre ambas jeringas de 10 ml antes de administrar el contraste salino. Como en la etapa I, se administraron 3 bolus de contraste en reposo y 3 durante la maniobra de Valsalva. Dado que las microburbujas de aire circulante pueden tardar 2-3 minutos en desaparecer del torrente sanguíneo tras la administración del contraste salino, esperamos este tiempo entre cada infusión. En caso de asimetría entre ambas ACMs se eligió aquella en que se detectaron un mayor número de señales.

Estandarización de la maniobra de Valsalva (MV).

Se estandarizó la MV mediante la utilización de un manómetro, haciendo insuflar al paciente a través del mismo hasta alcanzar una presión de 50-60 mmHg que mantuvo al menos 5-7 segundos. La eficacia de la misma se comprobó observando la disminución de la velocidad media de la ACM en al menos un 25% de su valor basal. El bolus de contraste se inyectó durante la MV, al final de la misma. Tanto pacientes como controles fueron instruidos en la realización de la MV.

En base a los resultados del trabajo de la Fase I (Investigación I) y con objeto de evitar clasificar como shunt cardiaco un shunt pulmonar, se consideró como indicativo de un ShDI cardiaco sólo la aparición de señales en la ACM en los primeros 7 segundos tras la infusión del contraste.

La magnitud del shunt se cuantificó en base al número máximo de señales detectadas en cualquiera de las infusiones en cualquiera de las ACM (figura 1):

- DTC normal: 0 señales.
- Shunt mínimo: < 10 señales.
- Shunt masivo: 11-25 señales.
- Ducha: > 25 señales.
- Cortina: incontables microburbujas que borran parcial o completamente el espectro Doppler.

Metodología diagnóstica: detección del ShDI

Preparación del paciente

- El paciente se encontrará en reposo en decúbito supino
- Vía venosa de 20-gauge situada en una vena antecubital.
- Sonorización bilateral de la arteria cerebral media (ACM).

Preparación e inyección del contraste salino

- Se utilizarán 2 jeringas de 10 ml conectadas a través de dos llaves de 3 pasos.
- Contraste: 9 ml de suero salino isotónico estéril + 1 ml de aire.
- Mezclar de forma enérgica entre las dos jeringas, pasando el contenido de una a la otra al menos 10 veces.
- Inyectar la suspensión de microburbujas inmediatamente y en bolus.
- Realizarlo 3 veces en reposo (basal) y 3 veces utilizando la maniobra de Valsalva.

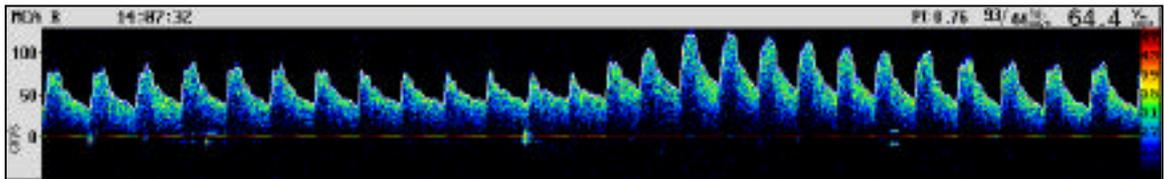
Maniobra de Valsalva (MV)

- Iniciar la maniobra de Valsalva, utilizando un manómetro y alcanzando una presión de 50-60 mmHg.
- Controlar la eficacia de la MV comprobando la una disminución de al menos el 25% en la velocidad media de la ACM.
- Mantener una MV eficaz durante 5-10 segundos.
- Inyectar el contraste salino al final de la MV.

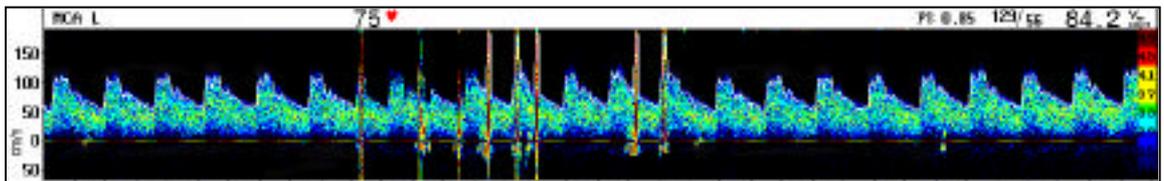
Figura 1. Patrones de la magnitud del ShDI definidos por nuestro

grupo.

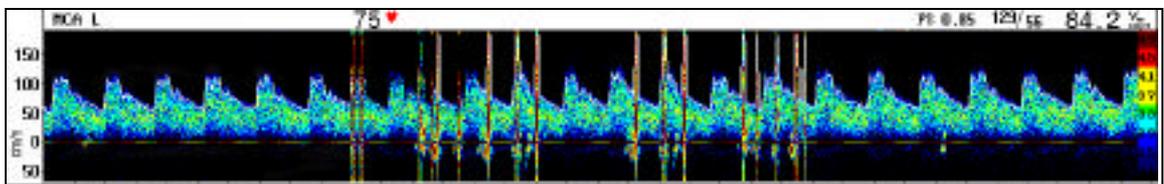
DTC normal



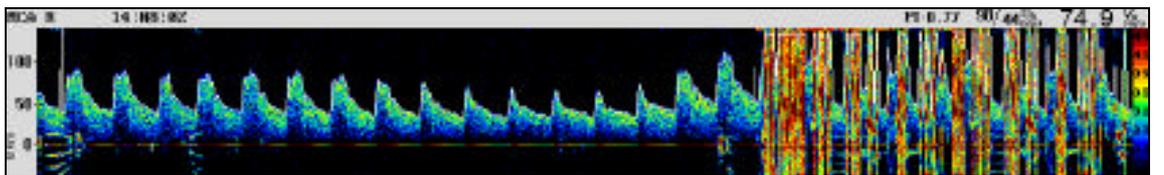
Shunt < 10 señales



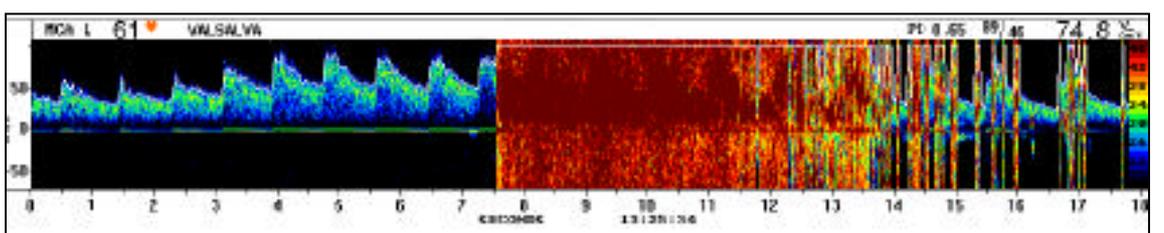
Shunt > 10 señales



Shunt masivo: “Ducha”



Shunt masivo: “Cortina”



ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO.

Etapa I

El equipo empleado fue un *Hewlett-Packard Sonos 1000*, el abordaje fue transtorácico utilizando la ventana apical. La realización del ETT-c y el DTC-c fue simultánea.

El diagnóstico de ShDI intracardíaco por ETT-c se efectuó cuando se visualizaron burbujas de contraste en cavidades cardiacas izquierdas en la ETT-c en los 3 ciclos cardiacos siguientes a la visualización del contraste en cavidades derechas. Las imágenes de la ETT fueron registradas en vídeo y evaluadas por un segundo investigador que desconocía el resultado del DTC-c.

Etapa II

Se utilizó el mismo equipo (*Hewlett-Packard Sonos 1000*) pero en esta ocasión, en todos los pacientes con un ictus criptogénico, se indicó la realización de un ecocardiograma transesofágico (ETE), siempre precedido de un ecocardiograma transtorácico .

El método se describe en “Subjects and Methods” en Investigación II. El estudio fue realizado por 2 cardiólogos con experiencia extensa tanto en la realización de ETE como en la detección del FOP, que habían participado en el estudio previo, publicado en *Neurología* (Investigación I). La exploración analizó en primer lugar fuentes mayores potenciales de embolismo cardiaco, seguido del estudio del tabique interauricular, especialmente a nivel de fosa

oval, y ajustándose al mismo protocolo que el descrito previamente en la preparación del contraste salino y en su administración. Finalmente, se investigaron otras fuentes menores potenciales de embolismo cardiaco, como la existencia de un aneurisma del septo auricular, ecocontraste espontáneo y placas de ateroma en aorta, cuyos criterios y definiciones se recogen en “Methods” en Investigación II.

MONITORIZACIÓN DE MICROEMBOLIAS

Sólo se realizó en la etapa II de este trabajo. El protocolo diagnóstico se recoge en detalle en “Subjects and Methods-TCD monitoring protocol” en Investigación III, quedando resumido en la tabla de la siguiente página.

Este protocolo fue consensuado y aprobado con posterioridad, en 1998, por el “*Consensus on Microembolus Detection by TCD Committee*” aunque se había propuesto con anterioridad por algunos expertos dada la heterogeneidad en el método y en los resultados de estudios anteriores.³⁹ El punto de corte en la intensidad de la señal que seleccionamos para definir una microembolia fue 9 dB, lo que aumenta la especificidad a expensas de disminuir la sensibilidad, pero obviando uno de los problemas en estudios previos, la interpretación de artefactos como microembolias. En todos los pacientes se realizó una monitorización de al menos 30 minutos en presencia del investigador, lo que incrementa la especificidad de la técnica. Las señales fueron gravadas en formato digital para su análisis posterior. El resultado en cada paciente era recogido en el cuaderno de recogida de datos (CRD)

inmediatamente tras la exploración, independientemente del resultado de estudios complementarios y precediendo al diagnóstico definitivo de alta del paciente.

Metodología diagnóstica: detección de MEs

Preparación del paciente

- El paciente se encontrará en reposo, en decúbito supino.
- Sonorización bilateral de la arteria cerebral media (ACM) a dos profundidades diferentes en cada ACM (45 y 55 mm).
- Monitorización durante 30 minutos, con el investigador presente.

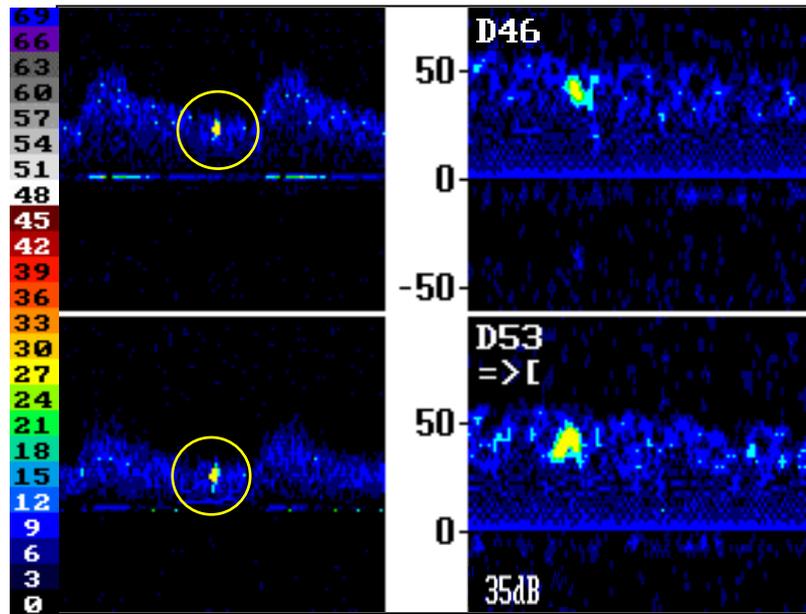
Parámetros técnicos de la monitorización

- Escala del espectro Doppler: de -50 a 150 cm/s.
- Longitud del volumen de la muestra sonorizada: 5 mm.
- Distancia entre las dos profundidades: 10 mm.
- Filtro: 100 Hz.
- Resolución (Fast Fourier Transformation): 128 puntos.

Identificación de las señales como MEs.

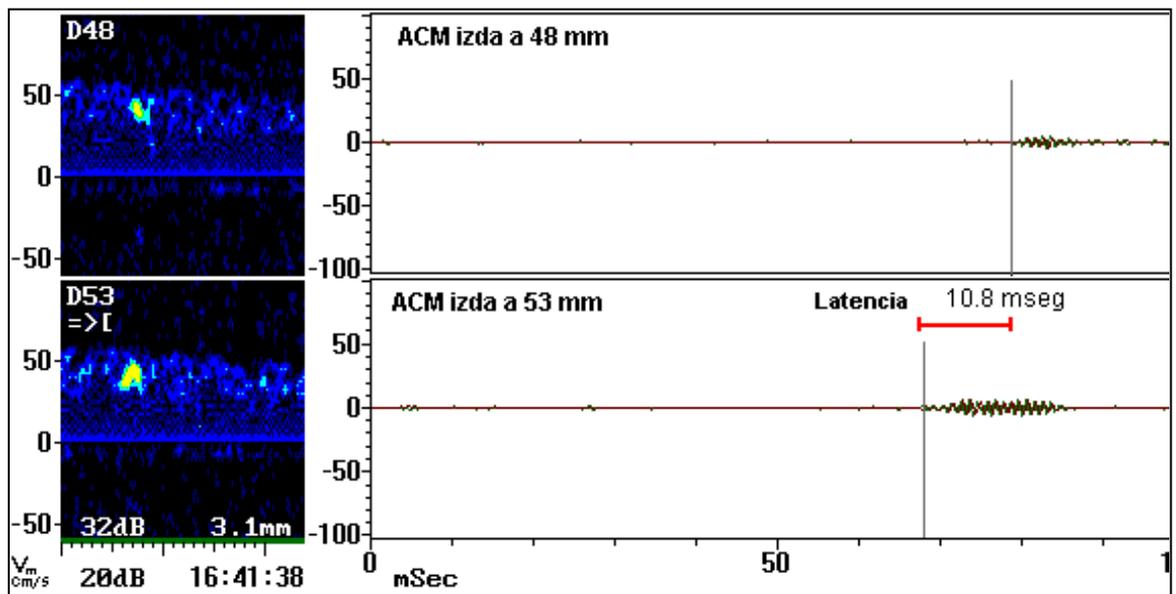
- Sonido característico, identificado por el investigador.
- Aspecto característico del espectro, unidireccional, distribución aleatoria en el ciclo cardiaco.
- Duración: entre 100 y 300 milisegundos.
- Intensidad respecto a la señal de fondo: 9 dB.
- Detección secuencial entre las dos profundidades de sonorización.

Figura 2. Microembolia sólida



1a

1b



1c

Leyenda de la figura 2. En la figura **2a** se muestra el espectro Doppler normal y la detección de una microembolia en la diástole del espectro (círculo). En la figura **2b** se observa una ampliación de la misma microembolia, registrándose su desplazamiento a través de la ACM. En la imagen **1c** observamos en la figura inferior cómo la sonda Doppler detecta la señal a una profundidad de 53 mm (D53) y en la figura superior la misma señal detectada a una profundidad de 48 mm, “  ” indica la dirección del flujo sanguíneo, en este caso dirigido hacia la sonda exploradora. El “eje y” del espectro (-50-0-50) es una escala de velocidad del flujo sanguíneo en cm/seg. La escala de tiempo de la figura 2b (eje x) es optimizada para mostrar la mejor representación de la microembolia, cada división corresponde a 10 milisegundos. La escala de color situada a la izquierda muestra una escala de intensidad de la señal en decibelios. En la parte inferior del espectro se recoge la intensidad de la señal (32 dB) y su intensidad relativa sobre la señal de fondo de la onda del espectro (20 dB). En la zona derecha de la figura 2c se muestra el análisis espectral de alta resolución de la misma señal; como en el caso anterior, se registra su desplazamiento a través de la ACM, detectándose inicialmente a mayor profundidad (ACM izqda. a 53 mm) y 10,8 mseg más tarde (latencia, 10,8 mseg) más superficialmente (ACM izqda. a 48 mm).

VARIABLES RECOGIDAS EN LA BASE DE DATOS DEL ESTUDIO (Etapa II)

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

EDAD

SEXO

FECHA DEL ICTUS

HORA DEL ICTUS

FECHA DEL ESTUDIO DOPPLER TRANSCRANEAL (DTC)

HORA DEL ESTUDIO DTC

TIEMPO INICIO DEL ICTUS-EXPLORACIÓN DTC (HORAS)

TIEMPO DE MONITORIZACIÓN DE MES (MINUTOS)

DETECCIÓN DE MICROEMBOLIAS (MEs)

1. NO
2. SÍ

LOCALIZACIÓN MEs

1. HOMOLATERAL
2. CONTRALATERAL
3. BILATERAL

Nº MEs / HORA, HOMOLATERAL

Nº MES / HORA, CONTRALATERAL

MECANISMO DEL ICTUS (NIVEL 1)

1. TROMBÓTICO
2. EMBÓLICO
3. HEMODINÁMICO
4. INDETERMINADO

MECANISMO DEL ICTUS (NIVEL 2)

Idem

MECANISMO DEL ICTUS (NIVEL 3)

Idem

MECANISMO DEL ICTUS (NIVEL 4)

Idem

CATEGORÍA CLÍNICA (NIVEL 1)

1. ATERTOTROMBÓTICO
2. CARDIOEMBÓLICO
3. LACUNAR
4. OTRAS ETIOLOGÍAS
5. INDETERMINADO

CATEGORÍA CLÍNICA (NIVEL 2)

Idem

CATEGORÍA CLÍNICA (NIVEL 3)

Idem

CATEGORÍA CLÍNICA (NIVEL 4)

Idem

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

1. AIT
2. INFARTO

CLASIFICACIÓN DEL OCSP

1. LACI
2. PACI
3. TACI
4. POCI

ICTUS INDETERMINADO

1. NO
2. SÍ, POR ESTUDIO INSUFICIENTE
3. SÍ, POR COEXISTENCIA DE DOS CAUSA (ESPECIFICAR CUALES)
4. SÍ (ICTUS CRIPTOGÉNICO)

FACTORES DE RIESGO VASCULAR

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

1. NO
2. HTA CONTROLADA
3. HTA NO CONTROLADA

TABAQUISMO

1. NO
2. EX-FUMADOR
3. SÍ

DIABETES MELLITUS

1. NO
2. DM CONTROLADA
3. DM NO CONTROLADA

DISLIPEMIA

1. NO
2. SÍ

ARRITMIA CARDIACA

1. NO
2. FIBRILACIÓN AURICULAR
3. RITMO DE MARCAPASOS
4. OTRAS ARRITMIAS

CARDIOP. ISQUÉMICA

1. NO
2. ANGOR
3. IAM < 6 MESES
4. IAM > 6 MESES
5. CLAUDICACIÓN INTERMITENTE
6. 2+5

VALVULOPATÍA

1. NO
2. REUMÁTICA MITRAL
3. REUMÁTICA OTRAS
4. CONGÉNITA MITRAL
5. CONGÉNITA (OTRAS)
6. RECAMBIO MITRAL
7. RECAMBIO (OTRAS)

CARDIOPATÍA POTENCIALMENTE EMBOLÍGENA MAYOR

1. NO
2. TROMBOS AURICULARES IZDOS
3. TROMBOS VENTRICULARES IZDOS
4. MIXOMA AURICULAR
5. ENDOCARDITIS INFECCIOSA
6. ENDOCARDITIS MARASMÁTICA
7. MIOCARDIOPATÍA DILATADA (FE<35%)

CARDIOPATÍA POTENCIALMENTE EMBOLÍGENA MENOR

1. NO
2. PROLAPSO MITRAL
3. CALCIFICACIÓN SEVERA ANILLO MITRAL
4. FORAMEN OVAL PERMEABLE
5. ANEURISMA SEPTAL AURICULAR
6. ESTENOSIS AÓRTICA CALCIFICADA
7. MIOCARDIOP. DILATADA (35-50%)
8. OTRAS CARDIOPATÍAS
9. PLACAS AÓRTA >4MM

ESTUDIOS ULTRASONOGRÁFICOS

ESTUDIO DÚPLEX

DIÁMETRO DE LA ÍNTIMA (ICA HOMOLATERAL)

1. <1MM
2. 1-1.5MM
3. >1.5MM

DIÁMETRO DE LA ÍNTIMA (ICA CONTRALATERAL)

1. <1MM
2. 1-1.5MM
3. >1.5MM

PLACAS DE ATEROMA EN ICA HOMOLATERAL

1. NO
2. SÍ

CARACTERÍSTICAS DE LAS PLACAS

1. HOMOGENEAS
2. HETEROGÉNEAS

ECOGENICIDAD DE LAS PLACAS

1. HIPOECOGENICA
2. ISOECOGENICA
3. HIPERECOGENICA

SUPERFICIE DE LA PLACA

1. LISA Y REGULAR
2. IRREGULAR
3. ULCERADA

PLACAS DE ATEROMA EN ICA CONTRALATERAL

MISMA VARIABLES QUE EN ICA HOMOLATERAL

HEMORRAGIA INTRAPLACA ICA HOMOLATERAL

1. NO
2. SÍ

HEMORRAGIA INTRAPLACA ICA CONTRALATERAL

1. NO
2. SÍ

PLACA ULCERADA ICA HOMOLATERAL

1. NO
2. SÍ

PLACA ULCERADA ICA CONTRALATERAL

1. NO
2. SÍ

ESTENOSIS ICA HOMOLATERAL (DÚPLEX)

1. NO
2. < 30%
3. 30-49%
4. 50-69%
5. 70-99%
6. OCLUSIÓN

ESTENOSIS ICA CONTRALATERAL (DÚPLEX)

IDEM

ESTENOSIS OTROS TRONCOS (DÚPLEX)

1. NO
2. SÍ

ESTUDIO DOPPLER CONTINUO DE TSA

DC DE ICA HOMOLATERAL

1. NORMAL
2. ESTENOSIS
3. OCLUSIÓN

DC ICA CONTRALATERAL

IDEM

ESTUDIO DOPPLER TRANSCRANEAL

DTC HOMOLATERAL

1. NORMAL
2. ESTENOSIS
3. OCLUSIÓN

DTC CONTRALATERAL

1. NORMAL
2. ESTENOSIS
3. OCLUSIÓN

COMUNICACIÓN DERECHA-IZQUIERDA EN CONDICIONES BASALES

1. NO
2. <10 SEÑALES
3. >10 SEÑALES
4. DUCHA
5. CORTINA

COMUNICACIÓN DERECHA-IZQUIERDA EN VALSALVA

0. NO COLABORA
1. NO
2. <10 SEÑALES
3. >10 SEÑALES
4. DUCHA
5. CORTINA

TEST DE RESERVA HEMODINÁMICA

TEST DE ACETAZOLAMIDA HOMOLATERAL (% INCREMENTO)

TEST DE ACETAZOLAMIDA CONTRALATERAL (% INCREMENTO)

ACETAZOLAMIDA: TIEMPO INFUSIÓN-INCREMENTO MÁXIMO (MINUTOS)

ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO

ECO-C TRANSTORÁCICO

1. NO REALIZADO
2. NORMAL
3. PATOLÓGICO

ECO-C TRANSESOFÁGICO (ETE)

1. NO REALIZADO (NO PROCEDE)
2. NORMAL
3. PATOLÓGICO: ALTERACIÓN DETECTADA.

ETE y CoDI

1. NO REALIZADO (procede por protocolo)
2. NO
3. SÍ, LEVE
4. SÍ, MODERADO
5. SÍ, SEVERO
6. NO TOLERÓ ETE

PLACAS EN AÓRTA

0. NO REALIZADO
1. NO
2. <4MM
3. >=4MM
4. MALIGNA
5. NO TOLERÓ ETE

PLACAS ETE: LOCALIZACIÓN

1. AO ASCENDENTE
2. CAYADO
3. AO DESCENDENTE

ESTUDIO ANGIOGRÁFICO (DIVAS)

0. NO REALIZADO
1. NORMAL
2. ESTENOSIS < 30%
3. ESTENOSIS 30-69%
4. ESTENOSIS 70-99%
5. OCLUSIÓN

TRATAMIENTO EN EL MOMENTO DEL DTC

1. NO
2. DICUMARÍNICOS
3. HEPARINA
4. AAS<300MG
5. AAS>300MG/DÍA
6. TICLOPIDINA
7. AAS+DIPIRIDAMOL
8. HBPM:HEP BAJO PESO MOLECULAR
9. OTROS (ENSAYOS CLÍNICOS)

ENDARTERECTOMÍA

1. NO
2. SÍ

EN TODOS LOS PACIENTES SE CUMPLIMENTÓ EL CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS DEL BANCO DE DATOS DE ICTUS DE LA SEN (BADISEN).

IV. Comentarios a las publicaciones
resultado de este estudio.

INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS I

UTILIDAD DEL DOPPLER TRANSCRANEAL CON CONTRASTE PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA COMUNICACIÓN DERECHA-IZQUIERDA EN EL INFARTO CEREBRAL DE ADULTOS JÓVENES.

**Molins A, Serena J, Genís D, Bassaganyas J, Pérez-Ayuso MJ, Dávalos
A.**

Neurología 1996;11:205-209

Este fue el primer trabajo realizado en esta línea por nuestro grupo y el primero publicado en nuestro país. Los resultados nos movieron a continuar profundizando en esta línea de investigación, lo que finalmente ha llevado a la publicación del resto de trabajos comentados en esta tesis.

Antecedentes y justificación del estudio.

Este primer proyecto se realizó en un población de pacientes jóvenes. En los 5 años previos habían sido publicados diversos estudios que apuntaban la existencia de un shunt derecha-izquierda como causa potencial de ictus isquémico en el adulto joven, un subgrupo de pacientes en el que la prevalencia de ictus de origen indeterminado es especialmente elevada (35%).^{48,49}

Las investigaciones se basaban en el examen ecocardiográfico transtorácico (ETT) potenciado con la administración de contraste para la detección del ShDI, y más recientemente en el ecocardiograma transesofágico con contraste (ETT-c), por su mayor sensibilidad en comparación al ETT-c. La realización simultánea de ETE-c y el DTC-c en la detección del ShDI muestra igualmente una mayor sensibilidad para el ETE-c, motivo por el que es considerado el test diagnóstico de referencia por muchos autores.^{11,50-57}

Objetivos del estudio

Analizar la prevalencia de ShDI en el ictus isquémico en adultos jóvenes en nuestro medio, comparar la sensibilidad de la ETT respecto al DTC en su

diagnóstico, y evaluar la importancia del ShDI como factor de riesgo potencial de ictus isquémico criptogénico.

Comentario a los resultados del estudio.

El método se describe en el apartado “*Material y método*”, página 12, de esta tesis y en la misma sección del artículo que estamos comentando. La población estaba constituida por 58 pacientes jóvenes (en nuestro caso 45 años), un sesgo existente en todos los trabajos realizados hasta la fecha y que modificamos en el diseño de investigaciones posteriores.

El ETT-c y el DTC-c se realizaron simultáneamente, tanto en situación basal como durante la maniobra de Valsalva (MV). Los resultados se resumen a continuación:

- El DTC-c fue más sensible que el ETT-c en la detección del ShDI, tanto en el estudio basal (25,9% vs. 10,3%) como durante la maniobra de Valsalva (34,5% vs. 19%) (tablas 1 y 2).
- La maniobra de Valsalva incrementó la sensibilidad del DTC para la detección del ShDI en comparación a la situación basal (34,5% vs. 25,9%).
- La existencia de un ShDI masivo fue significativamente mayor en los pacientes con un ictus criptogénico que en aquellos con un infarto de causa conocida (12/28 [42,8%] vs. 3/30 [10%]; $p=0,0043$).
- Los pacientes con un ShDI masivo tuvieron menor prevalencia de factores de riesgo vascular ($p=0,0069$), tendencia a la presentación como AIT,

menor intensidad del déficit neurológico en el momento del ingreso y menor morbilidad al alta hospitalaria.

Tabla 1. Pacientes con ShDI en reposo (n = 58).

		<u><i>Doppler transcraneal</i></u>	
		+	-
<u><i>ETT</i></u>	+	6	0
	-	9	43

Sensibilidad del ETT: 40%.

Tabla 2. Pacientes con ShDI durante la MV (n = 58).

		<u><i>Doppler transcraneal</i></u>	
		+	-
<u><i>ETT</i></u>	+	11	0
	-	9	38

Sensibilidad del ETT: 55%.

Contribuciones de este artículo a la literatura

Este estudio demuestra la existencia de un ShDI espontáneo en algunos pacientes, en situación basal, sin maniobra de Valsalva coadyuvante y sin que sufrieran ninguna enfermedad pulmonar o cardíaca que invirtiera el gradiente interauricular normal, es decir sin hipertensión pulmonar.

Destaca por primera vez la importancia de la magnitud del shunt, asociado con el infarto cerebral criptogénico, una asociación que no existe con el ShDI de menor tamaño. Esta asociación se estableció en condiciones basales, probablemente porque aún no habíamos estandarizado la maniobra de Valsalva, como comentaremos en el siguiente trabajo.

Describe la utilidad del DTC-c en la detección del ShDI extracardiaco al comprobar, en un paciente con aparición tardía de microembolias de aire más de 10 segundos tras la infusión de contraste, la existencia de una fistula pulmonar confirmada con la realización de un DIVAS arterial.

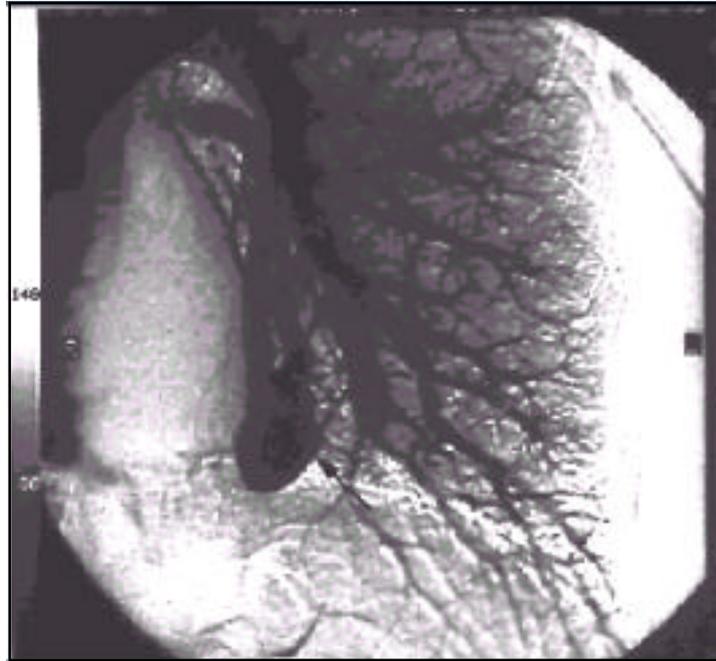


Figura 3. DIVAS arterial que muestra la existencia de una fistula arterio-venosa pulmonar como causa de ShDI, sospechada por la existencia de un shunt masivo de aparición tardía en el estudio Doppler transcraneal.

Limitaciones de este trabajo

Las limitaciones más importantes fueron:

- No se realizó ETE-c, lo que impidió evaluar adecuadamente la existencia de un aneurisma septal auricular (ASA) asociado al ShDI.
- Muestra relativamente pequeña (n=58).
- Ausencia de grupo control, por lo que no pudo establecerse la importancia del ShDI como factor de riesgo de ictus isquémico.

Estas limitaciones nos animaron a diseñar un trabajo prospectivo (Etapa II) con objeto de resolver estas limitaciones y dar respuesta a algunas de las preguntas que seguían planteadas en la literatura.

Conclusión principal del estudio.

Es el primer trabajo publicado en nuestro país acerca de la utilización del DTC-c en la detección del ShDI. Se destaca su facilidad de uso, inocuidad, economía y carencia de efectos secundarios, resaltando su elevada sensibilidad y especificidad en la detección del ShDI. Se insiste en la indicación del DTC como método diagnóstico rutinario en el infarto cerebral criptogénico, precediendo al ETE-c y sustituyéndolo en pacientes que no toleran el ETE o en aquellos centros que no disponen de esta técnica.

INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS II

THE NEED TO QUANTIFY RIGHT-TO-LEFT SHUNT IN ACUTE ISCHEMIC STROKE. A CASE-CONTROL STUDY.

Joaquín Serena, MD; Tomás Segura, MD; Maria Jesús Perez-Ayuso, MD; Joan Bassaganyas, MD; Albert Molins, MD; Antoni Dávalos, MD.

Stroke 1998;29:1322-1328

Antecedentes y justificación del estudio.

Más de un 25% de ictus en la Base de Datos de Ictus de la SEN (BADISEN) son clasificados como de mecanismo indeterminado pese a la realización de un adecuado protocolo diagnóstico. Esta proporción es similar a la previamente publicada en otras series de la literatura⁶ y resulta particularmente alta en el paciente joven con ictus isquémico.

La persistencia de un foramen oval permeable (FOP) se ha sugerido como causa potencial de ictus isquémico al permitir el embolismo paradójico a su través,^{10,50,52-54,58-66} un hecho que sin embargo ha sido cuestionado por otros autores.⁶⁷⁻⁷¹ Hasta 1988 sólo se habían descrito un centenar de casos de infarto cerebral secundario a un embolismo paradójico. La visión clásica exigía la existencia de una fuente embolígena (trombosis venosa profunda), la existencia de hipertensión pulmonar y, obviamente la demostración de un FOP. Esta visión sufrió un giro a raíz de dos observaciones: la primera y más relevante fue la publicación por Lechat et al. de la elevada prevalencia de FOP en el paciente joven con un ictus isquémico criptogénico en comparación a la población general sana; la segunda fue la constatación de la inversión del gradiente normal de presiones (normal AI > AD) en el paciente sano, sin la coexistencia de una hipertensión pulmonar. Este último fenómeno se observa al final de la sístole auricular en la ecocardiografía convencional con Doppler color. Finalmente diversos estudios han resaltado la imposibilidad de demostrar una fuente embolígena, en concreto una TVP, mediante un estudio exhaustivo incluyendo flebografía en pacientes con TEP demostrado.

Estos hallazgos cuestionan la utilidad de los criterios diagnóstico clásicos de embolia paradójica y obligan a replantearse relevancia clínica del FOP.

Como comentábamos en Investigación I, los primeros trabajos se realizaron utilizando la ecocardiografía transtorácica, y posteriormente con ecocardiografía transesofágica al ser evidente la superioridad de la ETE sobre la ETT, tanto en la detección del FOP como en la de otras fuentes cardioembólicas menores asociadas.

Los estudios realizados cometieron una serie de defectos metodológicos:

- Realización simultánea del ETE-c y DTC-c, lo que llevó erróneamente a considerar al ETE como la prueba diagnóstica de referencia.
- Estudios limitados a grupos específicos, como el ictus criptogénico y el paciente joven.
- Grupos de estudio poco numerosos.
- Ausencia de grupo control.

Objetivos del estudio

1. Comparar la prevalencia de ShDI en una población extensa de pacientes consecutivos con un ictus isquémico, no sesgada por edad, con la de un grupo control sano, con objeto de determinar la importancia del ShDI como factor de riesgo vascular.

2. Estudiar la relación entre la magnitud del ShDI evaluado con DTC-c y los diferentes subtipos de ictus.

Comentario a los resultados del estudio.

La metodología del estudio queda reflejada extensamente en el artículo de referencia y en la sección “*Material y método*” de esta tesis, página 12. El método utilizado y descrito en nuestro trabajo, en particular la estandarización de la maniobra de Valsalva y la clasificación de la magnitud del ShDI con DTC-c, han sido aceptadas e incluidas en las recomendaciones adoptadas en el 1er Consenso internacional sobre la detección del ShDI con DTC-c alcanzado recientemente.⁷²

Entre las aportaciones realizadas por nuestro estudio y aceptadas en el Consenso se encuentran:

- Realización repetida de la administración de contraste, tanto basal como durante la maniobra de Valsalva, eligiendo el de mayor magnitud en caso de discrepancia entre infusiones o entre ACMs. Por motivos de seguridad, la administración de contraste se repetirá en aquellos pacientes en los que la maniobra en reposo (basal) o durante la MV no mostró un ShDI masivo.
- Estandarización de la maniobra de Valsalva mediante la utilización de un esfingomanómetro, instruyendo al paciente siempre que sea posible para que controle visualmente la intensidad de la misma en la escala del esfingomanómetro.

- Cuantificación de la magnitud del shunt, aceptándose las siguientes 4 categorías:
 - Ausencia de microburbujas.
 - 1 a 10 microburbujas.
 - Mas de 10 microburbujas, sin criterios de cortina.
 - Cortina, no pueden identificarse microburbujas de forma aislada en el espectro Doppler.

La utilización del DTC-c permite estudios en series amplias, como el actual, en el que se incluyó una población control de más de 100 individuos en los que la realización de un ETE-c resultaría excesivamente agresiva.

La prevalencia de ShDI en nuestra población control fue de un 32%, similar a la publicada en estudios necrópsicos.^{73,74} Estos hallazgos confirman la alta sensibilidad y especificidad del DTC-c en la detección del ShDI reportada en trabajos anteriores. En nuestro estudio se obtuvo una mayor sensibilidad y especificidad del DTC-c respecto al ETE-c en la detección del ShDI en el grupo de pacientes con ictus criptogénico. Así, en un 39% de los pacientes de nuestra serie el ETE-c no detectó o infravaloró la magnitud del shunt y en un 20% adicional no pudo realizarse por intolerancia o mal estado neurológico de los pacientes. En todos ellos pudo investigarse la existencia de un ShDI mediante DTC-c (tablas 3 y 4, no recogidas en el artículo de referencia).

Tabla 3. Comparación entre ETE-c y DTC-c en la detección de ShDI en pacientes con ictus criptogénico de cualquier edad (n = 44).

		<u>Doppler transcraneal</u>	
		+	-
ETE	+	22	0
	-	4	18
Sensibilidad del ETE-c:		81 %	
Especificidad del ETE-c:		100 %	
Fiabilidad del ETE-c:		89 %	

Tabla 4. Comparación entre ETE-c y DTC-c en la cuantificación del tamaño del ShDI en pacientes con ictus criptogénico de cualquier edad (n=55).

	<u>ShDI por DTC-c</u>				
	No	<10 señales	>10 señales	Ducha	Cortina
<u>ShDI por ETE-c</u>					
No	18	3	--	--	1
Pequeño	1	2	3	1	4
Moderado	--	--	4	3	2
Importante	--	--	--	--	2
No tolera	6	2	1	2	--

Aunque la prevalencia de ShDI fue similar en el grupo control y en los pacientes con ictus, fue significativamente más alta en los pacientes con ictus criptogénico. Este resultado ha sido observado por la mayoría de los autores y publicado en numerosos estudios previos centrados en el grupo de pacientes jóvenes.^{10,50,58,60,65,66,68} Nuestro estudio aporta el conocimiento de que esta prevalencia elevada de ShDI en el ictus criptogénico ocurre en cualquier grupo de edad y no sólo en pacientes jóvenes. Este hallazgo se explica por el hecho de que el tamaño del FOP aumenta con la edad, al igual que la existencia de estados protrombóticos transitorios asociados a enfermedades sistémicas como posible factor predisponente.

Otra aportación destacable en este artículo es el hallazgo de que la magnitud del ShDI cuantificada en el estudio DTC-c con Valsalva es determinante en la asociación entre ShDI e ictus criptogénico. Entre las conclusiones que hemos alcanzado destacan las siguientes:

1. Es imprescindible realizar la maniobra de Valsalva, dado que con frecuencia un ShDI de pequeño tamaño corresponde realmente a un shunt masivo que es puesto de manifiesto con la MV. En un 13,2% de pacientes con ShDI masivo (ducha o cortina) durante la MV, el DTC-c basal no detectó shunt o este fue interpretado como mínimo. (tabla 2 en el artículo de referencia).
2. Cuanto mayor es la magnitud del shunt, mayor es el riesgo de ictus criptogénico (tabla 3 en el artículo de referencia).

3. La relevancia clínica del ShDI de pequeño y moderado tamaño es cuestionable. Nuestros resultados indican que no existe un incremento de riesgo de ictus en pacientes con ShDI en el DTC-c durante la MV de tamaño menor a los patrones ducha y cortina.
4. La detección de un ShDI con patrón de ducha o cortina se asocia con un riesgo elevado de ictus isquémico (odds ratio, 3,5; 95% IC, 1,29 a 9,87) y en particular con un riesgo elevado de ictus criptogénico (odds ratio, 12,4; 95% intervalo de confianza, 4,08 a 39,09) después de ajustar por factores de riesgo vascular clásicos (figura).

Figura 4. Shunt derecha-izquierda masivo: riesgo relativo de ictus

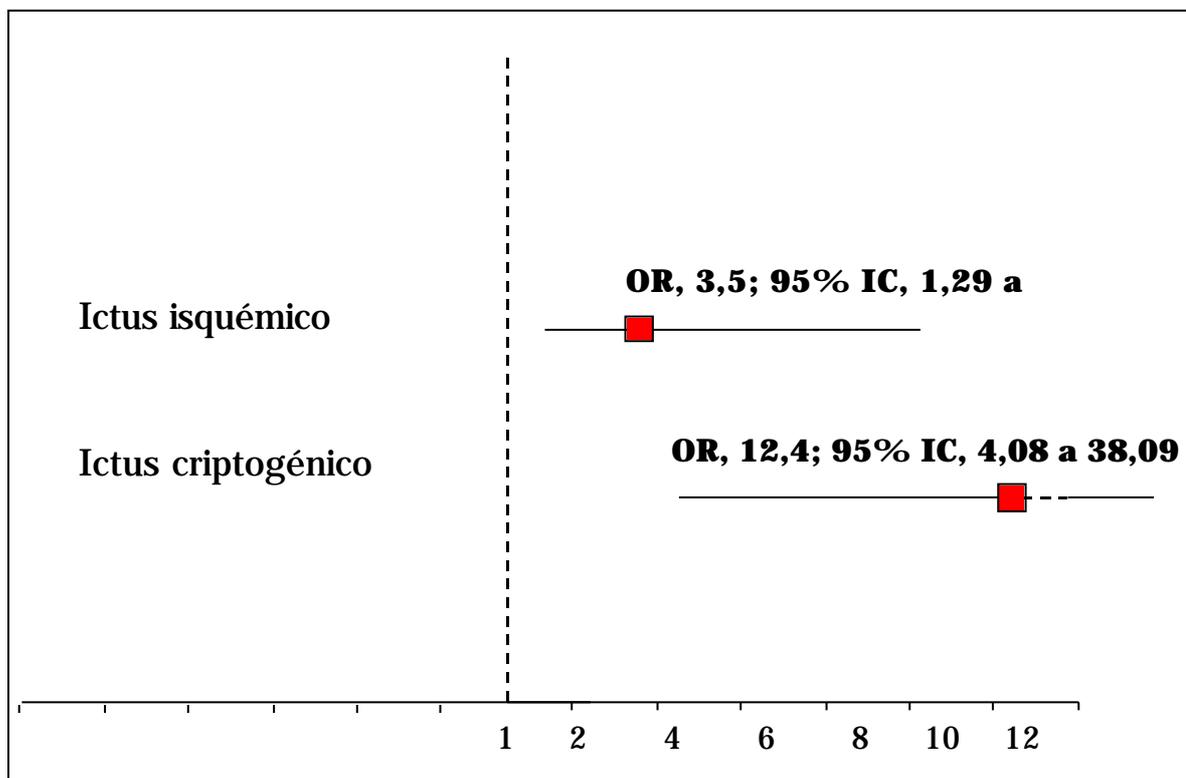


Figura no recogida en el artículo de referencia.

Nuestros estudios confirman observaciones anteriores sobre la mayor sensibilidad del estudio DTC-c en la detección del ShDI que el ETT-c^{9,11,55} y el ETE-c.⁷⁵ Esta técnica posee además las ventajas de su sencillez de uso, no ser invasivo, ser económico, repetible cuantas veces sea necesario sin efectos secundarios, y permite cuantificar la magnitud del ShDI de forma más sencilla. Estas características hacen del estudio DTC-c una herramienta de diagnóstico rutinario en todos los pacientes con un ictus isquémico. La sensibilidad del ETE-c es menor, en nuestro estudio no fue capaz de cuantificar adecuadamente la existencia de un ShDI masivo (patrón cortina) demostrado por DTC-c en 6 pacientes de los 44 que toleraron el ETE-c, en 5 pacientes infraestimándolo y en 1 interpretando que no existía shunt. Este hecho no puede atribuirse al examinador, ya que el ETE-c fue realizado por un cardiólogo experimentado en la realización de ETE-c y con experiencia previa en la detección de ShDI y del FOP. No extraña por tanto, en equipos no habituados a considerar esta patología, la frecuente negatividad del ETE-c ante un DTC-c positivo.

A pesar de la mayor sensibilidad del DTC-c en la detección del ShDI, la realización de un ETE-c se justifica en su capacidad para la detección de otras fuentes embolígenas, y en particular la existencia de un aneurisma septal auricular (ASA).^{60,76-78} Aunque el único medio para detectar la existencia de un ASA es el ETE, el DTC-c podría constituirse en una herramienta para seleccionar los pacientes en los que indicar el ETE. En los 5 pacientes de nuestro estudio en los que el ETE descubrió un ASA existía un ShDI masivo con patrón cortina o ducha en el DTC-c. Una hipótesis, no analizada en

nuestro trabajo, es que el ictus asociado a un FOP masivo no sea debido a una embolia paradójica, como tradicionalmente se ha pensado, sino a émbolos de trombos formados en el ASA o por las turbulencia ocasionadas por la asociación ASA-FOP. Esta hipótesis podría explicar la ausencia frecuente de elementos que sugieran un embolismo paradójico, como el antecedente de tromboflebitis, la existencia de hipertensión pulmonar, o la ausencia de inicio de los síntomas coincidiendo con maniobras de Valsalva con el consiguiente aumento de presión en cavidades cardiacas derechas favoreciendo el ShDI.^{63,68,79,80}

Contribución de este artículo a la literatura

- Es el estudio más amplio realizado hasta la fecha.
- Confirma los hallazgos previos en series más pequeñas o sin población control.
- Estandariza la maniobra de Valsalva y define unos patrones en la cuantificación del ShDI que han sido aceptados en el I Consenso internacional en la detección de ShDI.
- Demuestra el incremento de riesgo de ictus asociado al ShDI masivo, no sólo en el paciente joven sino a cualquier edad.
- Demuestra la necesidad de cuantificar el ShDI y de hacerlo utilizando la MV.
- Demuestra la mayor sensibilidad y especificidad del DTC-c sobre el ETE-c.
- Demuestra la asociación de ictus criptogénico y los patrones de ShDI masivo ducha y cortina (odds ratio, 12,4; 95% intervalo de confianza, 4.08

– 38,09), así como la ausencia de incremento de riesgo en el ShDI de menor magnitud.

- Llama la atención sobre la asociación entre la existencia de un shunt masivo, con patrón ducha o cortina, en el DTC-c y la detección de un ASA en el ETE.

Conclusiones principales del estudio

- Es esencial cuantificar la magnitud del ShDI utilizando el DTC-c y durante la maniobra de Valsalva, dado que sólo la existencia de los patrones que hemos definido como ducha y cortina se asocian con un incremento del riesgo de ictus isquémico en una población de pacientes no seleccionada (OR, 12.4; 95%CI, 4.08 to 38.09).
- El DTC-c es más sensible que el ETE-c, y debe realizarse de forma rutinaria en la valoración de la existencia de un ShDI en el ictus isquémico agudo.

INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS

III

MICROEMBOLIC SIGNAL MONITORING IN HEMISPHERIC ACUTE ISCHAEMIC STROKE: A PROSPECTIVE STUDY.

Joaquín Serena, MD; Tomás Segura, MD; Mar Castellanos, MD; Antoni Dávalos,
MD.

Cerebrovasc Dis 2000;10:278-282

Cuando iniciamos la investigación sobre la utilidad del DTC en la detección de microembolias (MEs) en el ictus isquémico agudo, el objetivo principal era la monitorización y detección de MEs sólidas, recientemente descritas, sobre las que existían numerosas incógnitas, y que no habían sido analizadas en pacientes con infarto cerebral en fase aguda.

Antecedentes y justificación del estudio.

Pese al interés que la detección de microembolias sólidas ha despertado desde su descripción en 1990, su relevancia clínica continúa siendo incierta. Hay muy pocos datos respecto a la prevalencia y significado de las MEs en pacientes no seleccionados con ictus isquémico en fase aguda.^{1,2,3,4,5}

Los trabajos publicados hasta la actualidad se han centrado en grupos de pacientes con patología embolígena conocida, en los que la monitorización de MEs se realizó mucho tiempo después de la fase aguda del ictus. Además, existe una variabilidad elevada en los resultados publicados, que se explica por la diferente metodología de los estudios, las diferentes poblaciones analizadas y la diferencia entre el momento del ictus y la realización de la monitorización de MEs.

Objetivos del estudio

Investigar la prevalencia de MEs en una población no sesgada de pacientes con ictus isquémico en fase aguda y correlacionarla con la existencia o no de fuentes potenciales de embolismo. Como objetivos secundarios, se estudió la relación entre la presencia de MEs y la gravedad del ictus, la existencia de

recurrencias precoces durante el periodo de hospitalización y el grado de dependencia al alta.

Con estos objetivos, estudiamos la serie prospectiva más extensa publicada en la literatura en pacientes consecutivos con ictus isquémico en fase aguda. Utilizamos la sistemática de estudio más estricta de las publicadas, que recoge el consenso recientemente publicado,³⁹ e incluimos un grupo control sano del que carecen la mayoría de estudios previos.

Comentario a los resultados del estudio.

Existen pocos estudios sobre MEs en la fase aguda del ictus isquémico, la mayoría realizados en series cortas. En la tabla 2 del artículo de referencia se recogen los 5 estudios publicados hasta la actualidad, con sus características más relevantes. Lo más destacable es la amplia variabilidad en la prevalencia de MEs, que se explica por la metodología seguida en estas primeras investigaciones. Los criterios en la identificación de las MEs se han hecho más estrictos, con lo que la prevalencia ha ido bajando. En otras palabras, en los primeros trabajos publicados la elevada prevalencia de MEs era debida a falsos positivos, interpretando artefactos como MEs, lo que invalida sus resultados. En nuestro estudio hemos seguido criterios muy estrictos para la identificación de MEs (tabla I), lo que junto la monitorización en una población extensa y no seleccionada permite aclarar algunas de las discrepancias existentes en la literatura previa. Aunque esta metodología puede haber incrementado la especificidad a costa de una disminución de la

sensibilidad, la consideramos como la mejor alternativa hasta que las técnicas computarizadas para diferenciar los artefactos de las MEs sean mejoradas.

Metodología diagnóstica en la detección de MEs

Preparación del paciente

- El paciente se encontrará en reposo, en decúbito supino.
- Sonorización bilateral de la arteria cerebral media (ACM) a dos profundidades diferentes en cada ACM (45 y 55 mm).
- Monitorización durante 30 minutos, con el investigador presente.

Parámetros técnicos de la monitorización

- Escala del espectro: de -50 a 150 cm/s.
- Longitud del volumen de la muestra sonorizada: 5 mm.
 - Distancia entre las dos profundidades: 10 mm.
- Filtro: 100 Hz.
 - Resolución (Fast Fourier Transformation): 128 puntos.

Identificación de las señales como MEs.

- Sonido característico, identificado por el investigador.
- Aspecto característico, unidireccional, distribución aleatoria en el ciclo cardíaco.
- Duración: entre 100 y 300 milisegundos.
- Intensidad respecto a la señal de fondo: 9 dB.
- Detección secuencial entre las dos profundidades de sonorización.

Existe una estrecha asociación, entre la presencia de MEs y la existencia de fuentes potenciales de embolismo cerebral (tabla 1 en el artículo de referencia). La realización de estudios extensos, como el que presentamos, permite el diseño de investigaciones futuras al identificar diferentes subgrupos de pacientes según la prevalencia de MEs. Una prevalencia elevada de MEs permite la realización de estudios unicéntricos en poblaciones seleccionadas de pacientes (p.e. pacientes con estenosis carotídea), una prevalencia baja requerirá la realización de estudios cooperativos (p.e. pacientes con ASA, fibrilación auricular o placas de ateroma aórtico), mientras que la ausencia de MEs en determinados subgrupos nos informa sobre la futilidad de realizar estudios adicionales. En este sentido, destacamos la ausencia de MEs tanto en pacientes con infarto lacunar como en controles sanos.

La detección de MEs comportó un cambio en el manejo diagnóstico y terapéutico en 6 de los 182 pacientes de nuestro estudio (3,3%). En 4 pacientes (2,2%) coexistían una fuente embólica arterial (estenosis > 70%) y cardiaca (fibrilación auricular); en 2 pacientes la presencia de MEs unilaterales e ipsilaterales a la estenosis carotídea indicaba un origen arterial del embolismo. La presencia de MEs en 2 pacientes con ictus criptogénico permitió sospechar la existencia de una fuente embolígena, describiendo por primera vez en la literatura la presencia de MEs en el aneurisma septal y en la ateromatosis aórtica, y apoyando por tanto el mecanismo embólico sospechado en estas patologías. Si bien estos porcentajes son muy bajos

respecto a la población total del estudio, sí que pueden considerarse significativas respecto al subgrupo que han permitido definir.

Creemos que el interés de la monitorización de MEs radica más en su valor pronóstico que en su valor diagnóstico, ya que permite detectar aquellos pacientes de mayor riesgo en los que el tratamiento debe ser más agresivo. La importancia pronóstica de la detección de MEs se fundamenta en los siguientes hallazgos de nuestro estudio: la gravedad del ictus al ingreso es mayor en pacientes con MEs (47.1% vs. 19.4% con escala Canadiense 6.5; $p=0.009$); la detección de MEs se asocia con un incremento del riesgo de recurrencia precoz (14 \pm 7 días de seguimiento) aunque sin alcanzar significación estadística (11,8% vs. 4,2; $p=0.2$) probablemente por la baja prevalencia de pacientes con MEs; finalmente un modelo de regresión logística muestra que la presencia de MEs aumenta el riesgo de dependencia al alta (mRankin 3) en 4,2 veces (95% CI, 1.2 a 14.9; $p=0.01$), independientemente de la edad, gravedad del ictus al ingreso y existencia o no de fuentes potenciales de embolismo.

Estos resultados, que hacen referencia a la población total de pacientes, son especialmente aplicables a los pacientes con una fuente embólica conocida, arterial o cardíaca. Así, los pacientes con un infarto cerebral de mecanismo aterotrombótico o cardioembólico en los que se detectaron MEs presentaron una mayor gravedad del ictus al ingreso (70% vs. 33,3% con escala Canadiense 6.5; $p=0,04$), un mayor incremento del riesgo de recurrencia precoz (50% vs. 7,1; $p=0,004$) y un mayor riesgo de dependencia al alta

(70% vs 40,5% con mRankin 3; p=0,09) respecto a los pacientes en los que no se detectaron MEs.

Contribuciones de este artículo a la literatura

- Es la serie más extensa realizada prospectivamente en una población no seleccionada de ictus en fase aguda.
- Incluimos un grupo control sano.
- Contribuye a resolver algunas de las discrepancias existentes en la literatura previa.
- Permite identificar los subgrupo de pacientes en los que la monitorización de MEs es especialmente útil desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico.
- Describe por primera vez la presencia de MEs como factor de riesgo independiente de mal pronóstico.
- Describe por primera vez la presencia de MEs en patologías poco frecuentes (ASA, ateromatosis del arco aórtico), apoyando el mecanismo embólico sospechado en las mismas.

Conclusiones principales del estudio.

- La monitorización de MEs no es útil en el infarto lacunar.
- La prevalencia de MEs es baja en una población de ictus no seleccionada.
- La monitorización sistemática de MEs es poco útil, dada su baja prevalencia, en pacientes con cardiopatía embolígena conocida.
- La monitorización de MEs es útil en pacientes con determinadas características:

Por su potencial diagnóstico:

- Coexistencia de 2 fuentes embolígenas, arterial y cardiaca.
- Ictus criptogénico.

Por la información pronóstica:

- Estenosis carotídea significativa.
 - Mecanismo embólico en general.
 - Paciente con estenosis carotídea asintomática relevante.
- La presencia de MEs es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico.

V. Conclusiones finales

1. El estudio DTC-c es un método excelente para la detección de MEs gaseosas, e imprescindible en la evaluación de pacientes de cualquier edad con un ictus criptogénico. El estudio DTC-c debe incluirse en el primer escalón de la batería de test diagnósticos en este grupo de pacientes.

2. El ShDI masivo constituye un factor de riesgo vascular tan importante, si no más, que otros factores de riesgo tradicionalmente aceptados como la hipertensión arterial, la diabetes, o la fibrilación auricular.
 - El DTC-c es superior al ETE-c en la detección del ShDI cardiaco.
 - El DTC-c es superior al ETE-c en la cuantificación de la magnitud del ShDI cardiaco.
 - El ShDI masivo con patrón ducha o cortina se asocia con un incremento del riesgo de ictus isquémico de 12 veces (OR, 12.4; 95%IC, 4.08-38.09).

3. El estudio DTC es una excelente herramienta en la detección de MEs sólidas en pacientes con estenosis carotídea donde aporta información pronóstica a corto y medio plazo. También resulta útil en la evaluación de cardiopatías embolígenas conocidas, en el ictus criptogénico y en la evaluación diagnóstica de fuentes potenciales de embolismo cerebral coexistentes.
 - La detección de MEs constituye un factor de riesgo independiente de mal pronóstico funcional con una OR ajustada de 4,2 (95% IC, 1,2–14,9).

- La detección de MEs se asocia con un riesgo de recurrencia precoz (14 ± 7 días) de hasta un 50%.
4. En ninguna de estas dos indicaciones (detección de MEs gaseosas o sólidas) existen test diagnósticos alternativos. En la detección del ShDI el ETE-c constituye una prueba complementaria que aporta información adicional sobre fuentes cardioembólicas coexistentes.

VI. Bibliografía

1. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415-1425.
2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
3. Lindgren AL, Roijer A, Norrving B, Wallin L, Eskilsson J, Johansson BB. Carotid artery and heart disease in subtypes of cerebral infarction. *Stroke* 1994;25:2356-2362.
4. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, et al. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction - Clinical consequences and vascular concomitants. *Neurology* 1991;41:855-859.
5. Fieschi C, Sette G, Fiorelli M et al. Clinical presentation and frequency of potential sources of embolism in acute ischemic stroke patients: the experience of the Rome Acute Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:75-78.
6. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: The NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-390.
7. Caplan LR. Clinical diagnosis of Brain embolism. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:79-88.
8. Spencer MP, Campbell SD, Sealey JL, Henry FC, Lindbergh J. Experiments on decompression bubbles in the circulation using ultrasonic and electromagnetic flowmeters. *J Occup Med* 1969;11:238-244.
9. Spencer MP, Lawrence GH, Thomas GI, Sauvage LR. The use of ultrasonics in the determination of arterial aeroembolism during open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1969;8:489-497.
10. Lechat PH, Mas JL, Lascault G, Loron PH, Theard M, Klimczak M, Drobinski G, Thomas D, Grosogoeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318:1148-1152.
11. Teague SM, Sharma MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991;22:740-745.
12. Padayachee TS, Gosling RG, Bishop CC, Burnand K, Browse NL. Monitoring MCA blood velocity during carotid endarterectomy. *Br J Surg* 1986;73:98-100.
13. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1990;21:415-423.

14. Forteza AM, Koch S, Romano JG, Zych G, Bustillo IC, Duncan RC, Babikian VL. Transcranial doppler detection of fat emboli. *Stroke* 1999;30:2687-2691.
15. Cantelmo NL, Babikian VL, Samaraweera RN, Gordon JK, Pochay VE, Winter MR. Cerebral microembolism and ischemic changes associated with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1998;27:1024-1030.
16. Muller M, Behnke S, Walter P, Omlor G, Schimrigk K. Microembolic signals and intraoperative stroke in carotid endarterectomy. *Acta Neurol Scand* 1998;97:110-107.
17. Levi CR, O'Malley HM, Fell G, Roberts AK, Hoare MC, Royle JP, Chan A, Beiles BC, Chambers BR, Bladin CF, Donnan GA. Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy. High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia. *Brain* 1997;120:621-629.
18. Spencer MP. Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. *Stroke* 1997;28:685-691.
19. Herndon JH, Bechtol CO, Crickenberger DP. Use of ultrasound to detect fat emboli during total hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1975;46:108-118.
20. Babikian VL, Rosales R, Pochay V. Composition of particles associated with embolic signals on transcranial Doppler ultrasonography. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1994;4:86-90.
21. Russell D, Madden P, Clark WM, Sandset PM, Zivin JA. Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits. *Stroke* 1991;22:253-258.
22. Markus HS, Brown MM. Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model. *Stroke* 1993;24:1-5.
23. Bladin C, Bingham L, Grigg L, Yapanis AG, Gerraty R, Davis SM. Transcranial Doppler Detection of Microemboli During Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Stroke*. 1998;29:2367-2370.
24. Clark RE, Brillman J, Davis DA, Lovell MR, Price TR, Magovern GJ. Microemboli during coronary artery bypass grafting: genesis and effect on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:249-257.
25. Ackerstaff RG, Jansen C, Moll FL, Vermeulen FE, Hamerlijnck RP, Mauser HW. The significance of microemboli detection by means of transcranial Doppler ultrasonography monitoring in carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 1995;21:963-969.
26. Babikian VL, Hyde Ch, Pochay V, Winter MR. Clinical correlates of high-intensity transient signals detected on transcranial doppler sonography in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 1994;25:1570-1573.

-
27. Sitzer M, Siebler N, Steinmentz H. Silent emboli and their relation to clinical symptoms in extracranial carotid artery disease. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:121-123.
 28. Markus HS, Droste DW, Brown MM. Detection of asymptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound. *Lancet* 1994;343:1011-1012.
 29. Ries S, Schminke U, Daffertshofer M, Schindlmayr, Hennerici M. High intensity transient signals and carotid artery disease. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:124-127.
 30. Grosset DG, Georgiadis D, Abdullah I, Bone I, Less KR. Doppler emboli signals vary according to stroke subtype. *Stroke*, 1994;25:382-384.
 31. Tong DC, Albers GW. Transcranial Doppler-detected microemboli in patients with acute stroke. *Stroke* 1995;26:1588-9294.
 32. Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD, Schmidt P, Mull M, Diehl RR, Noth J. Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. *Stroke* 1997;28:358-363.
 33. Del Sette M, Angeli S, Stara I, Finocchi C, Gandolfo C. Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. A local phenomenon?. *Stroke* 1997;28(7):1311-1313.
 34. Koennecke HC, Mast H, Trocio SH Jr, Sacco RL, Ma W, Mohr JP, Thompson JL. Frequency and determinants of microembolic signals on transcranial Doppler in unselected patients with acute carotid territory ischemia. A prospective study. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:107-112.
 35. Tong DC, Bolger A, Albers GW. Incidence of transcranial Doppler-detected cerebral microemboli in patients referred for echocardiography. *Stroke* 1994;25:2138-2141.
 36. Georgiadis D, Grosset D, Kelman A, Fairchney A, Lees K. Prevalence and characteristics of intracranial microemboli signals in patients with different types of prosthetic cardiac valves. *Stroke* 1994;25:587-592.
 37. Goertler M, Baeumer M, Kross R, Blaser T, Lutze G, Jost S, Wallesch CW. Rapid decline of cerebral microemboli of arterial origin after intravenous acetylsalicylic acid. *Stroke* 1999 30: 66-69.
 38. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke* 1995;26:1123.
 39. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M. Consensus on Microembolus Detection by TCD. *Stroke* 1998 29: 725-729.

-
40. Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Zunker P, Ringelstein EB. Detection of microembolic signals in patients with middle cerebral artery stenosis by means of a bigate probe. A pilot study. *Stroke* 1996;27:1347-1349.
 41. Van Zuilen EV, Mess WH, Jansen C, Van der Tweel I, Van Gijn J, Ackerstaff GA. Automatic embolus detection compared with human experts. A Doppler ultrasound study. *Stroke* 1996;27:1840-1843.
 42. Del Sette M, Angeli S, Stara I, Finocchi C, Gandolfo C. Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. A local phenomenon?. *Stroke* 1997;28:1311-1313.
 43. Devuyst G, Vesin JM, de Freitas G, Cals N, Afsar N, Rodfloch J, Sztajzel R, Serena J, Molina C, Ossemann M, Rit M, Bogousslavsky J. The matching pursuit has the potential to characterise the nature -gaseous or solid- of microembolic signals by transcranial Doppler ultrasound. For the WAVELET Study Group. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(suppl 2):7.
 44. Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freund HJ. Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid stenosis. *Neurology* 1994;44:615-618.
 45. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999;30:1440-1443.
 46. Infeld B, Bowser DN, Gerraty RP, Voukelatous J, Grigg L, Mitchell P, Davis S. Cerebral microembolism in atrial fibrillation: a transcranial Doppler study. *Stroke*. 1994;26:175. Abstract.
 47. Manejo del paciente con enfermedad vascular cerebral aguda. Recomendaciones 1996. Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Prous Science, Barcelona, 1996.
 48. Hart RG, Miller VT. Cerebral infarction in young adults: a practical approach. *Stroke* 1983; 14: 110-114.
 49. Grindal AB, Cohen RJ, Saul RF, Taylor JR. Cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1978; 9: 39-42.
 50. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, Flachskampf FA, Doherty C, Stockmanns A, Hanrath P. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994; 74:381-384.
 51. Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994; 25:1.265-1.267.

-
52. Anzola JP, Renaldini E, Magoni M, Costa A, Cobelli M, Guindani M. Validation of transcranial Doppler sonography in the assessment of patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 194-198.
 53. Schminke U, Ries S, Daffertshofer M, Staedt U, Hennerici M. Patent foramen ovale: a potential source of cerebral embolism. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 133-138.
 54. Di Tullio M, Sacco L, Massaro A, Venketasubramanian N, Sherman D, Hoffmann M et al. Transcranial Doppler with contrast injection for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Int J Cardiac Im* 1993;9:1-5.
 55. Itoh T, Matsumoto M, Handa N, Maeda H, Hougaku H, Tsukamoto Y et al. Paradoxical embolism as a cause of ischemic stroke of uncertain etiology. A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke* 1994; 25:771-775.
 56. Venketasubramanian N, Sacco RL, Di Tullio M, Sherman D, Homma S, Mohr JP. Vascular distribution of paradoxical emboli by transcranial Doppler. *Neurology* 1993; 43:1.533-1.535.
 57. Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 1993; 24: 1.020-1.024.
 58. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, Glasgow GL. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988;2:11-12
 59. Di Tullio M, Sacco R, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Int Med* 1992;117:461-465.
 60. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guerin F, Bousser MG, de Recondo J. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24: 1865-73.
 61. Klotzsch C, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
 62. Molins A, Serena J, Genís D, Bassaganyas J, Pérez-Ayuso MJ, Dávalos A. Utilidad del Doppler transcraneal con contraste para el diagnóstico de la comunicación derecha-izquierda en el infarto cerebral de adultos jóvenes. *Neurología* 1996;11:205-209.
 63. Petty GW, Khandheria BK, Chu Ch-P, Sicks JD, Whisnant JP. Patent foramen ovale in patients with cerebral infarction. A transesophageal echocardiographic study. *Arch Neurol* 1997;54:819-822.
 64. Nighoghossian N, Perinetti M, Barthelet M, Adeleine P, Trouillas P. Potential cardioembolic sources of stroke in patients less than 60 years of age. *Eur Heart J* 1996;17:590-594.

-
65. Hausmann D, Mugge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992;70:668-672
 66. de Belder MA, Tourikis L, Leech G, Gamm AJ. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol* 1992;69:1316-1320.
 67. Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM. Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. *Am J Cardiol* 1994;74:596-599.
 68. Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, Amarenco P, Bousser MG, Mas JL. Patent foramen ovale: Is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke* 1993;24:31-34.
 69. Falk RH. PFO or UFO? The role of a patent foramen ovale in cryptogenic stroke [editorial]. *Am Heart J* 1991;121:1264-1266.
 70. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Mandri G, Mohr JP. Characteristics of Patent Foramen Ovale Associated with Cryptogenic Stroke. *Stroke* 1994;25:582-586.
 71. Vella MA, Sulke AN, Rodrigues CA, McNabb WR, Lewis RR. Patent foramina ovale in elderly stroke patients. *Postgrad Med J* 1991;67:745-746.
 72. Jauss M, Zanette E, Kaps M, Anzola GP, Brandt T, del Sette M, Devuyst G, Hamann GF, Klingelhöfer J, Schwarze JJ, Klötzsch C, Mancini G, Niederkorn K, Horner S, Ringelstein B, Droste D, Serena J. For the Meeting on Consensus of right-to-left shunt detection with Transcranial Doppler Sonography and contrast agent at the 4th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics at the Island of S. Giorgio Maggiore, Venice, Italy 10th – 13th April 1999.
 73. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20.
 74. Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism. *Q J Med* 1930;23:135-150.
 75. Keegan BM, Yeung M, Shuaib A. Transcranial Doppler ultrasonography is more sensitive than transesophageal echocardiography in the detection of right to left shunts. *Neurology*. 1996;46:2:301.
 76. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1223-1229.
 77. Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995;130:1083-1088.

78. Cujec B, Polasck P, Voll C, Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* 1991;22:727-733.
79. Rohr-Le Floch J. Foramen ovale permeable et embolie paradoxale: une hypothèse controversée. *Rev Neurol (Paris)* 1994;150:282-285.
80. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser M-G, Le Heuzey J-Y, Amarenco P. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;31:398-403.

VII. Publicaciones originales que constituyen esta tesis

**Los artículos originales que constituyen esta tesis
están incluidos en la tesis original, impresa en
papel.**