

Utilidad del doppler transcraneal en la evaluación del stroke criptogénico

Braulio Martínez-Burbano

Servicio de Neurología Clínica
Hospital Carlos Andrade Marín.
Quito – Ecuador

Resumen

El stroke criptogénico representa el 40% del total de pacientes con stroke isquémico y es considerado aquel en el que luego de realizar una exhaustiva investigación no se logra determinar una causa. Desde hace varios años se ha visto que existe una estrecha asociación entre pacientes con stroke criptogénico y embolismo paradójico a través de shunt derecha-izquierda dados especialmente por foramen ovale permeable (PFO) y cuya prevalencia es significativamente más alta en pacientes con stroke criptogénico que en aquellos pacientes con stroke de causa determinada; el estudio de éste tipo de anomalías cardíacas se ha visto reforzado en la actualidad con el advenimiento de nuevas tecnologías entre ellas el ecocardiograma transesofágico (ETE) que permanece como el gold estándar en el diagnóstico del PFO, sin embargo cada vez hay más reportes de la gran utilidad del Doppler Transcraneal en la evaluación de estos pacientes llegando a tener una recomendación comparable al ETE. En esta revisión se pretende ampliar el conocimiento en esta técnica de acuerdo a la evidencia existente.

Palabras Clave: Stroke Criptogénico, Foramen Ovale Permeable, Ecocardiograma Transesofágico, Doppler Transcraneal.

Abstract

Cryptogenic stroke accounts for 40% of patients with ischemic stroke and it is considered that in which after conducting a thorough investigation, a cause cannot be determined. For several years there has been a close association between cryptogenic stroke and paradoxical embolism through right-to-left shunt, which occurred specially in patients with patent foramen ovale (PFO), whose prevalence is significantly higher in patients with cryptogenic stroke than in patients with stroke of a definite cause. The study of this type of cardiac abnormalities has been strengthened today with the advent of new technologies including transesophageal echocardiography (TEE) which remains the gold standard in the diagnosis of PFO, however, there are increasing reports of the usefulness of transcranial doppler in the evaluation of these patients in a way that makes its recommendation comparable to TEE. This review is intended to expand the knowledge available on this specific procedure according to the current existing evidence...

Keywords: Cryptogenic Stroke, Patent Foramen Ovale, Transesophageal Echocardiography, Transcranial Doppler.

Introducción

El stroke isquémico representa 1/3 de las causas de muerte y la mayor causa de incapacidad en el mundo occidental.

A pesar de una exhaustiva investigación de pacientes con esta enfermedad, hasta en un 40% de ellos no se logra identificar la etiología, catalogándose a éste grupo como stroke de etiología indeterminada, de causa desconocida o criptogénica y el 15-20% de estos eventos isquémicos ocurren en pacientes jóvenes.^{1,2,3}

Los strokes criptogénicos frecuentemente tienen características embólicas sugiriendo un origen cardiogénico.^{4,5} Los infartos criptogénicos son definidos como aquellos strokes que permanecen sin una causa definida, solamente después de haberse realizado un extenso trabajo diagnóstico. La etiología de estos strokes puede permanecer indeterminada por diferentes causas:

1. La causa del stroke es transitoria o reversible y el trabajo diagnóstico no se lo realizó durante el tiempo apropiado;

2. Todas las causas de stroke no fueron totalmente investigadas;
3. Algunas causas de stroke permanecen desconocidas.⁶

Otros autores afirman que los infartos criptogénicos difieren de los infartos de causa indeterminada, los cuáles pueden tener causas sobrepuestas o una investigación incompleta.⁷

El foramen oval permeable (PFO) está asociado con stroke isquémico de etiología criptogénica; recientes estudios establecen una fuerte asociación, y el mecanismo potencial de stroke es a través de una embolización paradójica que es definida como un embolismo sistémico de venas o de aurícula derecha originada a través de un shunt cardíaco de derecha a izquierda.^{1,8-12}

Tabla 1. Resumen sobre los estudios sobre la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la Ecocardiografía Torácica (ETT) y el Doppler Transcraneal (DTC) con contraste, usando como técnica de referencia la Ecocardiografía Transesofágica.

Autor	Año	Pacientes (n)	Técnica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Di Tullio	1993	49	DTC	68	100
Devuyt	1997	37	DTC	100	100
Belkin	1994	43	ETT	50	92
Ha	2001	136	ETT*	63	100
Van Camp	2000	109	ETT*	100	100
Daniels	2004	256	ETT*	91	97
Madala	2004	71	ETT*	100	82

*segundo armónico (segundo estudio consecutivo con la misma técnica).

El interés del embolismo paradójico se reforzó con el advenimiento de nuevas tecnologías y el uso de materiales de contraste inicialmente usados con estudios no-invasivos como la ecocardiografía.¹⁰⁻¹²

La prevalencia de PFO en la población general es alta con una proporción estimada entre 27 a 29%, los hallazgos en ecocardiografía y estudios de autopsia indican una prevalencia de 10 a 35%.^{8,12-14}

Los pacientes con stroke criptogénico tienen una prevalencia significativamente mayor de PFO que los pacientes con causas identificables de stroke, tanto en pacientes mayores como en menores de 55 años; identificando al PFO como un factor de riesgo para stroke criptogénico.¹⁵ La presencia de PFO asociado con stroke criptogénico tiene un Odds Ratio (OR 3,9); PFO con aneurisma del septo atrial OR 33,3 en adultos menores de 55 años al compararlos con aquellos sin éstos desórdenes cardíacos;¹⁶ mientras que en pacientes mayores de 55 años con PFO solo, tiene una asociación con stroke criptogénico con OR 2,9; PFO asociado con aneurisma del septo atrial con OR 3,9 al compararlo con pacientes que padecen stroke de causa conocida.¹⁷

La comunicación interauricular (defecto auricular septal, PFO, con y sin aneurisma del septo atrial) puede llevar a stroke paradójico e incrementar el riesgo para eventos recurrentes tromboembólicos cerebrales,² especialmente cuando coexisten PFO grandes con aneurisma del septo atrial el riesgo es significativo a pesar del tratamiento médico por lo que el cierre del PFO puede proteger a los pacientes de futuros eventos embólicos.¹⁸ El riesgo de recurrencia en pacientes con PFO y stroke criptogénico en estudios observacionales de pacientes de ésta población que estuvieron bajo tratamiento médico con antiagregantes plaquetarios o anticoagulación oral varía de 3,4% a 12% durante el primer año.¹⁹⁻²² En el estudio europeo PFO-ASA con pacientes menores de 55 años que tienen PFO y aneurisma del septo atrial se ha determinado que tienen un riesgo de recurrencia de stroke del 15% dentro de los primeros 4 años, los que tienen PFO solo 2,3% de riesgo, y los pacientes que no tienen ninguna anomalía cardíaca 4,2% de riesgo.^{22,23}

En el estudio de stroke criptogénico (PICSS) subestudio del estudio WARSS no se halló diferencia en la tasa de stroke recurrente en aquellos pacientes con PFO (14,8%) o sin PFO (15,4%) a los 2 años de seguimiento (19,24); mientras que en un análisis retrospectivo de PFO en la base de datos del estudio de stroke criptogénico (PICSS) se analizaron 250 pacientes con stroke criptogénico divididos en 3 grupos de edades: < 55 años, 55- 4 años, 65 años y mayores, determinándose que el riesgo de eventos adversos (stroke recurrente o muerte) fue significativamente mayor en los pacientes con PFO del grupo de 65 años y mayores hazard ratio (HR 3,21) con una tasa de eventos a los 2 años de 37,9% vs 14,5% en pacientes sin PFO.²⁵

En la práctica clínica diferentes métodos son usados para la detección de shunt de derecha a izquierda a través del PFO; entre los que se cuentan métodos no invasivos como el ecocardiograma transtorácico (ETT) y el doppler transcraneal (DTC) y semi-invasivos como el ecocardiograma transesofágico (ETE). Los datos existentes presentan una alta correlación entre DTC y ETE con contraste respectivamente con una concordancia del 100% esencialmente para el “significado clínico” del alto número de partículas que pasan a través del shunt; el desarrollar de manera rutinaria la maniobra de Valsalva durante la realización del estudio puede mejorar su sensibilidad y especificidad, incrementando la positividad de los resultados hasta en un 45%, al incrementar la presión en la aurícula derecha y facilitar o revelar un shunt derecha-izquierda intermitente vía PFO.²⁶⁻²⁸ De igual manera la sensibilidad puede mejorar al usar soluciones contrastadas que están basadas en la producción de microburbujas y su llegada al sistema arterial cefálico que causan señales audibles y su detección a través del DTC, denominadas señales transitorias de alta intensidad (HITS: siglas en inglés).²⁶

Los hallazgos de diferentes estudios indican que el ETE con material de contraste es superior al ETT con material de contraste y que el ETE tiene una alta sensibilidad y especificidad en la detección del PFO, sin embargo la desventaja de este estudio es que al ser semi-invasivo depende de la colaboración del paciente y de su habilidad para la deglución, lo cual se torna particularmente difícil en pacientes con stroke y que tienen una disfunción en la deglución.^{13,28} De esta manera el eco doppler transcraneal se ha propuesto como un método alternativo para la detección de shunt derecha-izquierda/PFO,^{14,29,30} y por su bajo costo y al ser un estudio no invasivo se convierte en un útil método de tamizaje en sospecha de PFO en pacientes con stroke.²⁶ Inclusive es considerado por ciertos autores superior al ecocardiograma con imagen bidimensional del septo atrial después de inyección intravenosa de medio de contraste salino. En la serie reportada por Tullio: 49 pacientes con diagnóstico de stroke de causa determinada, stroke criptogénico y pacientes con AIT se determinó que la sensibilidad del DTC fue 68% en todo el grupo de estudio, y la especificidad de 100%, superior al compararlo con ETT (sensibilidad 47%/especificidad 100%), además ambos estudios tienen más sensibilidad en pacientes con stroke criptogénico que en pacientes con stroke de causa definida: TCD sensibilidad 78%/especificidad 100%; ETT sensibilidad 67%/especificidad 100% .²⁹

En la Tabla 1 se listan los estudios más recientes que comparan estas técnicas.³⁰ En otra serie como la de Wendelin se comparó DTC color con contraste con ETE con contraste en 40 pacientes con stroke y AIT, se determinó la cantidad de HITS para categorizar al PFO dividiéndolo en 4 categorías: No PFO - 0 HITS, PFO Categoría 1 - 1 a 10 HITS, PFO Categoría 2 - >10 HITS, PFO Categoría 3 – señal de cortina; y se determinó que el DTC color con contraste tiene una sensibilidad de 91% y una especificidad de 88%, con una agudeza diagnóstica del 90% con una $p < 0,001$ (estadísticamente significativo), el 61% de pacientes estuvieron en la PFO Categoría 1, concluyendo en el estudio que el DTC color con contraste es tan sensible como el ETE con contraste.¹³

La determinación de HITS se ha aplicado en otros estudios como en la serie de Serena en la que se estudiaron 208 pacientes con stroke y AIT a través de DTC con contraste durante la maniobra de Valsalva, dividiendo a los pacientes en 5 grupos: sin HITS, < 10 HITS, > 10 HITS, patrón lluvia y patrón cortina; se detectó > 10 HITS en un 45,3% de pacientes con stroke criptogénico con una p estadísticamente significativa; la detección de patrones de lluvia o cortina fue asociado con un mayor riesgo de stroke (OR 3,5) particularmente con stroke criptogénico (OR 12,4) después de ajustar para factores de riesgo vasculares concomitantes.¹ En la serie de Souteyrand, el análisis de 107 pacientes con stroke y AIT luego de determinar HITS y realizar ETT, ETE y DTC contrastadas con maniobra de Valsalva, encontró un valor predictivo negativo (VPN) de 100% para el DTC, y señala que el ETE tiene limitaciones en el diagnóstico del PFO debido a la sedación (con midazolam) y al uso de anestesia faríngea local, lo cual impide la maniobra de Valsalva.³¹

Los materiales de contraste comúnmente usados en los estudios para evaluar shunt derecha-izquierda/PFO son soluciones mixtas entre solución salina 0,9% 9 ml + 1 ml de aire, preparadas mezclando estos 2 elementos en 2 jeringuillas montadas en una llave de 3 vías, ésta suspensión contiene microburbujas de aire de entre 30 – 110 μ m de diámetro.^{1,11,14,18,28,29,31,32} El otro medio de contraste poco utilizado es una solución a base de galactosa 10 ml infundida intravenosamente.¹³

Para el estudio DTC se insonan las arterias cerebrales medias y basilar a través de la ventana transtemporal y occipital respectivamente.^{1,11,18,29,31} En aquellos pacientes que no tienen una buena ventana transtemporal (10% de pacientes en la serie de Del Sette) está indicado realizar el estudio DTC a través de la ventana occipital para evaluar el sistema arterial vertebrobasilar, alcanzando en la serie de Del Sette de 183 pacientes la evaluación en esta ventana una sensibilidad de 83,7% y una especificidad del 100% después de la maniobra de Valsalva para la detección de Shunt derechaizquierda, y en el subgrupo con shunt derecha-izquierda con HITS >10 catalogado como shunt de mediano grado y HITS > 10 + patrón cortina catalogado como shunt de grado grande una sensibilidad y especificidad del 100%.³² De acuerdo a

las recomendaciones de la Academia Americana de Neurología el DTC con contraste es comparable con el ETE con contraste para la detección de shunts derecha-izquierda debidos a PFO (Recomendación Tipo A, Evidencia Clase II). Sin embargo el ETE es mejor que el DTC con contraste porque provee información anatómica directa acerca del sitio y naturaleza del shunt o presencia de un Aneurisma del septo atrial; mientras que el número de microburbujas que alcanzan el cerebro puede ser cuantificado por el DTC, el impacto terapéutico de esta información adicional es aún desconocido. 26

El DTC es probablemente útil en la detección de señales microembólicas cerebrales en una amplia variedad de desórdenes/procedimientos cardiovasculares/ cerebrovasculares (Recomendación Tipo B, Evidencia Clase II a IV)26

Bibliografía

1. Joaquín Serena, MD; Tomás Segura, MD; María Jesús Pérez-Ayuso, MD; Joan Bassaganyas, MD; Albert Molins, MD; et al. The Need to Quantify Right-to-Left Shunt in Acute Ischemic Stroke. A Case-Control Study. *Stroke* 1998;29:1322-1328.
2. Fabian Knebel, Florian Masuhr, Wolfram Von Hausen, Torsten Walde, Henryk Dreger, et al. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovascular Ultrasound* 2009, 7:15.
3. Harold P. Adams Jr., MD; Birgitte H. Bendixen, PhD, MD; L. Jaap Kappelle, MD; Jose Biller, MD; Betsy B. Love, MD; et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 1993;24:35-41.
4. Doufekias E., Sefal AZ., Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1049-1059.
5. Larry B. Goldstein, Cheryl D. Bushnell, Robert J. Adams, Lawrence J. Appel, Lynne T. Braun, and on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for Neurologists. *Stroke* 2011;42:00-00. DOI:10.1161/STR.0b013e3181fcb238.
6. Guercini F, Acciarresi M, Agnelli G, Paciaroni M. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. *J Thromb Haemost*. 2008 Apr;6(4):549-54.
7. Timsit S, Breuille C. Cryptogenic cerebral infarction: from classification to concept. *Press Med*. 2009 Dec;38(12):1832-42.
8. Shunichi Homma, MD; Marco R. Di Tullio, MD; Ralph L. Sacco, MD; Dennis Mihalatos, MD; Giuseppe Li Mandri, MD, PhD; et al. Characteristics of Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke A Biplane Transesophageal Echocardiographic Study. *Stroke*. 1994;25:582-586.
9. Gérald Devuyst, MD; Bartłomiej Piechowski-Józwiak, MD; Theodoros Karapanayiotides, MD; Jean-William Fitting, MD; Vendel Kémeny, MD; et al. Controlled Contrast Transcranial Doppler and Arterial Blood Gas Analysis to Quantify Shunt Through Patent Foramen Ovale. *Stroke*. 2004;35:859-863.
10. D. Ranoux, MD; A. Cohen, MD; L. Cabanes, MD; P. Amarenco, MD; M.G. Bousser, MD; et al. Patent Foramen Ovale: Is Stroke Due to Paradoxical Embolism? *Stroke* 1993;24:31-34.
11. Steve M. Teague, MD, and Mukesh K. Sharma, MD. Detection of Paradoxical Cerebral Echo Contrast Embolization by Transcranial Doppler Ultrasound. *Stroke* 1991;22:740-745.
12. Robert Ward, David Jones and Edward F. Haponik. Paradoxical Embolism: An Underrecognized Problem. *Chest* 1995;108:549-558.
13. Wendelin K. Biersch, MD; Bogdan M. Draganski, MD; Stefan R. Holmer, MD; Horst J. Koch, MD; Felix Schlachetzki, MD; et al. Transcranial Duplex Sonography in the Detection of Patent Foramen Ovale. *Radiology* 2002; 225:693-699.
14. Lambert A. Wu, MD; Joseph F. Malouf, MD; Joseph A. Dearani, MD; Donald J. Hagler, MD; Guy S. Reeder, MD; et al. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke. Current Understanding and Management Options. *Arch Intern Med*. 2004;164:950-956.
15. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med*. 1992 Sep 15;117(6):461-5.
16. L. Cabanes, MD; J.L. Mas, MD; A. Cohen, MD; P. Amarenco, MD; P.A. Cabanes, MD; et al. 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;24:1865-1873.
17. Michael Handke, M.D., Andreas Harloff, M.D., Manfred Olschewski, M.Sc., Andreas Hetzel, M.D., and Annette Geibel, M.D. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke in Older Patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-8.
18. G.P. Anzola, MD; E. Morandi, MD; F. Casilli, MD; E. Onorato, MD, FSCAIDoes Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale Really "Shut the Door?" A Prospective Study With Transcranial Doppler. *Stroke*. 2004;35:2140-2144.
19. Shunichi Homma, MD; Ralph L. Sacco, MD, MS; Marco R. Di Tullio, MD; Robert R. Sclaccia, EngScD;

- J.P. Mohr, MD; for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators*. Effect of Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105:2625-2631.
20. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke*. 2000;31:2407–2413.
 21. Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, Sturzenegger M, Vella EE, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:347–350.
 22. Stephan Windecker and Bernhard Meier. Closure: What Else! Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: To Close or Not to Close? *Circulation* 2008;118:1989-1997.
 23. Jean-Louis Mas, MD., Caroline Arquizan, MD., Catherine Lamy, MD., Mathieu Zuber, MD., Laure Cabanes, Ph.D., et al., for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent Cerebrovascular Events Associated With Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm or Both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
 24. Karen L. Furie, Scott E. Kasner, Robert J. Adams, Gregory W. Albers, Ruth L. Bush, and on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42
 25. Shunichi Homma, MD; Marco R. Di Tullio, MD; Ralph L. Sacco, MD, MS; Robert R. Sclaff, MD; J.P. Mohr, MD; for PICSS Investigators. Age As a Determinant of Adverse Events in Medically Treated Cryptogenic Stroke Patients With Patent Foramen Ovale. *Stroke* 2004;35:2145-2149.
 26. M.A. Sloan, MD, MS; A.V. Alexandrov, MD, RVT; C.H. Tegeler, MD; M.P. Spencer, MD; L.R. Caplan, MD; et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *NEUROLOGY* 2004;62:1468-1481.
 27. Marcos Christiano Lange, Viviane Flumgnan Zétola, Admar Moraes de Souza, Élcio Juliato Piovesan, Juliano André Muzzio, et al. Transcranial Doppler for patent foramen ovale screening. Is there a good correlation with transesophageal echocardiography?. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(4):785-789.
 28. Marcos Christiano Lange, Viviane Flumgnan Zétola, Élcio Juliato Piovesan, Lineu César Werneck. Valsalva maneuver procedures in the diagnosis of right-to-left shunt by contrast-enhanced transcranial doppler using agitated saline solution with blood as a contrast agent. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(3):410-413.
 29. Marco Di Tullio, MD; Ralph L. Sacco, MD; N. Venketasubramanian, MD; David Sherman, MD; J.P. Mohr, MD; et al. Comparison of Diagnostic Techniques for the Detection of a Patent Foramen Ovale in Stroke Patients. *Stroke* 1993; 24:1020-1024.
 30. Ignacio Cruz-González, Jorge Solís, Ignacio Inglessis- Azuaje e Igor F. Palacios. Foramen Oval Permeable: Situación Actual. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(7):738-51.
 31. Geraud Souteyrand, Pascal Motreff, Jean-René Lussan, Raphaël Rodríguez, Etienne Geoffroy, et al. Comparison of transthoracic echocardiography using second harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur. J. Echocardiography* (2006) 7, 147e154.
 32. Massimo Del Sette, MD; Lavinia Dini, MD; Domenica Rizzi, MD; Annalisa Sugo, MD; Beatrice Albano, MD; et al. Diagnosis of Right-to-left Shunt With Transcranial Doppler and Vertebrobasilar Recording. *Stroke* 2007;38:2254-2256.