



CAPÍTULO 2

GUÍA PARA LA UTILIZACIÓN DE MÉTODOS Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN EL ICTUS

J. Álvarez Sabín, A. Rovira Cañellas, C. Molina, J. Serena y J. M. Moltó; por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

Introducción

Ante un paciente con un cuadro clínico sugestivo de un ictus, el proceso debe ir dirigido en primer lugar a confirmar el diagnóstico de ictus y descartar otras entidades clínicas que se le puedan asemejar; determinar el tipo de ictus (isquémico o hemorrágico), establecer la topografía y extensión de la lesión encefálica, conocer la situación del sistema vascular, y saber cuál es su etiología y patogenia. Este proceso se debe completar en el menor tiempo posible y nos debe permitir indicar el tratamiento correcto al paciente y dar un pronóstico evolutivo a corto y largo plazo (1).

El proceso diagnóstico en pacientes con sospecha de ictus incluye los siguientes apartados:

- Historia clínica
- Exploración neurológica y general
- Exploraciones paraclínicas

En la historia clínica se debe prestar una especial atención a los antecedentes vasculares, tanto familiares como personales, y la detección de otros factores de riesgo vascular. Se realizará una exploración neurológica completa de todas las funciones encefálicas y una exploración física de los diferentes territorios vasculares del organismo. Esta última incluirá examen oftalmoscópico, inspección, palpación y auscultación de las arterias accesibles, medición de la presión arterial en ambas extremidades superiores e índice tobillo/brazo. Las exploraciones paraclínicas útiles para el estudio de pacientes con ictus se pueden agrupar en tres apartados: la evaluación sistémica, que incluye la evaluación de los datos analíticos y la radiografía de tórax; la neuroimagen, que nos permite estudiar el parénquima encefálico y los vasos que lo irrigan, y la evaluación cardiaca.

Evaluación sistémica

Evaluación de los datos analíticos: exámenes de laboratorio

En la fase aguda del ictus se realizarán, lo antes posible, una serie de determinaciones analíticas encaminadas a identificar procesos que puedan asemejar o causar un ictus, así como aquellas que puedan influir en la elección del tratamiento de la fase aguda. Éstas incluyen glucemia, electrolitos, recuento y fórmula, hemograma, plaquetas, tiempo protrombina, TTP, estudios de función renal y hepática, así como, según los datos de la historia clínica, investigación de tóxicos, alcoholemia y test del embarazo. La gasometría arterial se realizará sólo si se sospecha hipoxia.

A continuación se describen las determinaciones analíticas que pueden estar indicadas en los pacientes con ictus.

Pruebas hematológicas

Deben incluir las siguientes determinaciones: hemograma completo, VSG, plaquetas, tiempo de protrombina, TTP, fibrinógeno y homocisteína plasmática.

Debido a la falta de datos definitivos que apoyen la asociación entre la mayoría de las coagulopatías y el ictus isquémico en poblaciones no seleccionadas, los estudios hematológicos no específicos se reservarán sólo para casos particulares en los que se sospeche un estado trombofílico (Tabla 1) (2).

A estos pacientes se les realizarán las siguientes determinaciones en un primer estudio: antitrombina III, proteína C, proteína S libre y total, APC-r (factor V Leyden), mutación gen de la protrombina, Acs anticardiolipina (ACL), anticoagulante lúpico (AL) (APTT alargado), glucoproteína b2 (b2 GPI). Si los parámetros anteriores son normales, se completará el estudio con el análisis de: cofactor II heparina, plasminógeno, sistema fibrinolítico (t-PA, PAI).

Estas determinaciones se harán cuando el paciente ya no se encuentre en un estado trombotico activo y los factores de coagulación y fibrinolíticos se hayan estabilizado, lo cual ocurre normalmente a partir de las 6-8 semanas tras el episodio trombotico. Es importante tener presente una serie de consideraciones en la realización de estas pruebas analíticas:



TABLA 1. Indicaciones del estudio de trombofilia.

1. Menores de 50 años sin una causa manifiesta de la enfermedad tromboembólica.
2. Trombosis venosa previa, especialmente en localizaciones inusuales (venas hepática, mesentérica y axilar).
3. Historia familiar de trombosis.
4. Infartos cerebrales múltiples sin causa conocida.
5. Alteraciones en la analítica habitual.
6. Necrosis cutánea inducida por warfarina (déficit de proteína C o S).
7. Resistencia a la heparina (déficit de AT-III).
8. Sospecha de síndrome antifosfolipídico (trombocitopenia idiopática, abortos múltiples, lívedo reticularis, endocarditis aséptica con embolia).

- Realizarlas al menos dos meses después de un estado trombótico activo.
- El paciente no debe estar tomando tratamiento anticoagulante oral desde al menos dos semanas antes.
- Si los resultados son patológicos, se repetirán las determinaciones semanas o meses después para su confirmación. También se repetirá el estudio de ACL, LA y b2 GPI si la determinación inicial ha sido normal pero persiste la sospecha de síndrome antifosfolipídico o lupus eritematoso sistémico.
- Considerar la realización del estudio a los otros miembros de la familia.

En algunos casos está indicada la práctica de otros estudios hematológicos, dependiendo de la sospecha diagnóstica: inmunoelectroforesis, electroforesis Hb (especialmente en personas de raza negra) y morfología en sangre periférica.

Pruebas bioquímicas

Se deben realizar sistemáticamente los siguientes análisis bioquímicos:

- Función renal: urea, creatinina, ionograma, osmolaridad.

- Calcemia y fosforemia.
- Función hepática: AST, ALT, fosfatasa alcalinas, G-GT.
- Creatinina.
- Glucemia y hemoglobina glucosilada.
- Perfil lipídico: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, lipoproteína A.
- Ácido úrico.
- Proteína C reactiva.
- Proteinograma.

En los casos indicados también se determinarán los niveles de vitamina B₁₂, ácido fólico y homocisteinemia.

Estudios endocrinológicos

Según la sospecha diagnóstica (fibrilación auricular, feocromocitoma, etc.) se incluirán en el estudio analítico algunas determinaciones endocrinológicas, como el estudio de las hormonas tiroideas, catecolaminas y sus metabolitos, o la determinación de ácido láctico basal en pacientes menores de 50 años.

Estudios inmunológicos y serológicos

Están indicados fundamentalmente en casos de sospecha de arteritis o vasculitis.

Estudios histológicos

Su práctica está indicada en caso de sospecha de arteritis/vasculitis, enfermedad metabólica o hereditaria, y algunas enfermedades hematológicas.

- Biopsia de piel: enfermedad de Fabry, CADASIL, síndrome de Sneddon (biopsia de vasos digitales).
- Biopsia de músculo y nervio: vasculitis sistémica, citopatía mitocondrial.



- Biopsia leptomenígea y parenquimatosa: vasculitis primaria del SNC o enfermedades neoplásicas de estirpe linfocítica, como la angioendoteliosis maligna.
- Biopsia de la arteria temporal: sospecha de arteritis de células gigantes.
- Biopsia de la médula ósea: enfermedades hematológicas.

Estudio genético

Está indicado en casos de historia familiar muy sugerente, como por ejemplo: cavernomatosis familiar, CADASIL, polimorfismos del factor de Von Willebrand, etc. Los estudios genéticos que se realizan con más frecuencia en la actualidad son:

- Mutación noct cromosoma 19p13, sospecha de CADASIL.
- Análisis de polimorfismos del Fc V.
- Análisis de polimorfismos de la protrombina.

Líquido cefalorraquídeo

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido mediante punción lumbar tiene en el ictus dos indicaciones fundamentales: la sospecha de arteritis o vasculitis, infecciosa o no, y la sospecha de una hemorragia subaracnoidea en pacientes con TC craneal normal. En esta última indicación es aconsejable dejar pasar doce horas desde el inicio de la clínica.

La presencia de hipertensión intracraneal o alteraciones de la hemostasia contraindica la punción lumbar. En pacientes que estén recibiendo tratamiento anticoagulante con heparinas no fraccionadas, se interrumpirá su administración y se practicará la punción lumbar sólo tras comprobar que el TTP está normalizado (generalmente, seis horas después). Si se trata de heparinas de bajo peso molecular, se retirarán éstas al menos doce horas antes de la punción. Si el paciente está recibiendo dicumarínicos, también hay que suspender su administración y se practicará la punción lumbar sólo tras comprobar que el tiempo de protrombina se ha normalizado (generalmente, 48 horas después). Cualquier tratamiento anticoagulante puede reiniciarse una hora después de la punción.

Las determinaciones incluyen:

- Bioquímica: proteínas, glucosa, pigmento xantocrómico.
- Citología, para descartar infiltración meníngea.
- Serologías: sífilis, brucelosis, borreliosis, herpes, etc.
- Cultivos.

Radiografía de tórax

Es útil para la valoración de la silueta cardiaca, aportando indicios de la posible existencia de cardiopatías embolígenas (valvulopatías, miocardiopatía dilatada, etc.), y de la aorta torácica. También ofrece información sobre posibles complicaciones del ictus (neumonía aspirativa, edema pulmonar, etc.). Se realizará a todos los pacientes.

Neuroimagen

Exploración neurorradiológica

Del conjunto de pruebas diagnósticas que se deben realizar en la fase aguda de un ictus, destacan las neurorradiológicas, que son de vital importancia para excluir lesiones de origen no vascular y diferenciar los ictus isquémicos de los hemorrágicos. Es, por tanto, obligado obtener un estudio neurorradiológico en estos pacientes antes de decidir el tratamiento más adecuado en la fase aguda.

Tomografía computarizada craneal

Tomografía computarizada del ictus isquémico

Por su amplia disponibilidad, rapidez de ejecución y probada eficacia, la TC craneal simple sigue siendo en la mayoría de los hospitales el examen neurorradiológico de primera elección en todo paciente que presenta un déficit neurológico focal de instauración aguda. Esta exploración debe realizarse lo más rápidamente posible en todos los pacientes tras su ingreso en urgencias y siempre durante las primeras 24 horas, estrategia que ha demostrado la mejor relación coste-



efectividad (3). La TC debe hacerse de forma especialmente inmediata en pacientes con:

- Indicación de tratamiento trombolítico.
- Tratamiento anticoagulante o tendencia hemorrágica conocida.
- Nivel de conciencia deprimido, con progresión o fluctuación inexplicada de los síntomas.
- Papiledema, rigidez de nuca o fiebre.
- Indicación de anticoagulación precoz.
- Deterioro tras el tratamiento fibrinolítico.

La TC permite diferenciar con gran precisión un ictus isquémico de uno hemorrágico y descartar la presencia de lesiones intracraneales de origen no vascular causantes del cuadro ictal, como tumores o hematomas subdurales. Además, la TC craneal permite identificar infartos crónicos, cuyas características topográficas pueden ayudar a establecer el diagnóstico etiopatogénico del ictus actual, y evaluar la presencia y extensión de leucoaraiosis, hallazgo que se ha considerado un factor de riesgo de muerte vascular (4).

El desarrollo técnico experimentado en los últimos años por los equipos de TC ha facilitado el reconocimiento de *signos precoces de infarto cerebral*. Estos signos, que pueden identificarse durante las primeras seis horas en aproximadamente el 50% de los ictus isquémicos, tienen un origen controvertido (5). Clásicamente se han atribuido a la aparición temprana de edema citotóxico como consecuencia de la lesión isquémica, que induciría una disminución en la atenuación a los rayos X. Esta alteración es más evidente en aquellos tejidos cerebrales que tienen normalmente una densidad más alta, como la sustancia gris. Recientemente se ha sugerido que los signos precoces que muestra la TC se deberían, al menos en parte, a una disminución del volumen sanguíneo y, por tanto, a una hipoperfusión del tejido infartado que produce una hipodensidad de la sustancia gris (normalmente la más profunda) y, consecuentemente, una pérdida del contraste con la sustancia blanca (5). Los signos precoces de isquemia que pueden detectarse con la TC son:

- Hipodensidad del núcleo lenticular, que afecta tanto al pálido como al putamen, si bien en el primero lo hace de forma más temprana.

- ❑ Desaparición del ribete insular a causa de la hipodensidad del córtex insular, que da lugar a una pérdida de la distinción entre la cápsula externa/extrema y el córtex insular.
- ❑ Borramiento de los surcos de la convexidad, expresión de edema cerebral focal.
- ❑ Hipodensidad del parénquima cerebral, afectando tanto la sustancia gris como la blanca.

De estos signos precoces, únicamente la hipodensidad extensa del parénquima cerebral (cuando afecta más del 33% del territorio silviano), puede utilizarse como contraindicación al tratamiento con fibrinólisis intravenosa, ya que se asocia a un elevado riesgo de transformación hemorrágica y a una alta mortalidad.

El signo de la arteria cerebral media hiperdensa en la TC, que no es estrictamente un signo temprano de infarto, representa la presencia de un trombo o émbolo intraarterial. Su localización más frecuente es el primer segmento (M1) de la arteria cerebral media, pero también puede identificarse en otros segmentos arteriales. Aunque este signo tiene una alta especificidad, su sensibilidad es baja. Ocasionalmente, este signo puede ser falsamente positivo, especialmente cuando se presenta de forma bilateral y en pacientes con calcificación de arterias ateroscleróticas o hematocritos altos (6). Si bien este signo se asocia a déficit neurológicos iniciales graves, a la existencia de signos precoces de infarto, al desarrollo de infartos extensos y a un mayor riesgo de transformación hemorrágica, su presencia no indica por sí misma un mal pronóstico y no excluye la posibilidad de una respuesta favorable al tratamiento con trombolíticos administrados por vía intravenosa (7, 8).

Los estudios de TC tienen, sin embargo, importantes limitaciones que la convierten en una técnica subóptima en la selección de pacientes candidatos a la administración de tratamiento fibrinolítico (9). Las tres *limitaciones* principales son:

- ❑ La excesiva variabilidad en la identificación de los signos precoces de infarto, que puede mejorarse significativamente con una preparación adecuada, tal como se ha demostrado en el ensayo ECASS 2, en el que la incidencia de violaciones a los criterios de exclusión por infravaloración de los hallazgos de la TC se redujo hasta el 4,6%, en comparación con el 8,4% que se observó en el ECASS 1 (10-12).



- ❑ Su escasa sensibilidad para la detección temprana del tejido isquémico. De hecho, hasta el 60% de los estudios son estrictamente normales en las primeras 3-6 horas tras el inicio del cuadro clínico (11, 13). Una forma sencilla de incrementar esta sensibilidad es la utilización de ventanas y niveles variables para la visualización de las imágenes. Así, la utilización de parámetros de visualización fijos tiene una sensibilidad y especificidad en la detección de signos de isquemia precoz del 57% y el 100%, respectivamente, mientras que la utilización de ventanas variables incrementa esta sensibilidad al 71%, sin que ello conlleve pérdida de especificidad (14).
- ❑ La TC simple no permite obtener información sobre el estado de la microcirculación cerebral, la cual es imprescindible para determinar la presencia de tejido isquémico viable o de penumbra isquémica.

En la actualidad, con la progresiva implantación de TC helicoidales o multicorte, es posible obtener estudios de TC angiográfica y TC de perfusión que permiten obtener respectivamente información sobre la presencia de lesiones estenótico-oclusivas arteriales y sobre el estado hemodinámico del parénquima cerebral. La utilización de estas técnicas en los estudios de TC realizados en la fase muy precoz de un ictus, si bien podría mejorar la correcta selección de los pacientes candidatos a tratamientos de reperfusión, incrementa los tiempos de exploración y del análisis de las imágenes, requiere la administración de contraste intravenoso y su eficacia en la selección de pacientes aún está por demostrar.

Tomografía computarizada de perfusión en el ictus isquémico

Los estudios de perfusión obtenidos mediante TC pueden realizarse por dos métodos, que se diferencian en la extensión del parénquima cerebral que permiten analizar, en el volumen y modo de inyección del contraste endovenoso y en el tipo de parámetros hemodinámicos que obtienen.

La primera de las técnicas de TC de perfusión, denominada *de infusión lenta o cerebral completa*, es la que se obtiene tras una perfusión de contraste endovenoso de forma lenta en una vena periférica, y permite realizar un estudio multicorte que abarca todo el parénquima cerebral. Esta técnica tiene el inconveniente de no aportar información temporal sobre el paso de contraste por la red capilar del tejido cerebral, por lo que, si bien hace posible una cuantificación

relativa del volumen sanguíneo cerebral, no permite obtener información sobre el tiempo de tránsito circulatorio ni sobre el flujo sanguíneo cerebral, parámetros hemodinámicos de gran relevancia en el estudio de la isquemia cerebral aguda. Tiene, sin embargo, la ventaja de que puede adquirirse de forma simultánea con el estudio de TC angiográfica, reduciendo la dosis de radiación, el tiempo de exploración y el volumen del contraste que es necesario inyectar. Con esta técnica es posible obtener mapas de volumen sanguíneo cerebral que, junto a la TC angiográfica, permiten establecer un diagnóstico relativamente preciso y precoz de la extensión del infarto y de la lesión arterial que lo ha causado.

La segunda técnica de TC de perfusión, llamada *de primer paso*, se obtiene a partir de la realización de rápidos cortes seriados sobre el parénquima cerebral en una misma posición anatómica adquiridos inmediatamente después de la administración de un bolo de contraste intravenoso. Esta técnica ofrece información temporal del paso del contraste a través de la red capilar del tejido cerebral y, por tanto, permite calcular mapas hemodinámicos cuantitativos en los que participa el factor tiempo, como son los derivados del flujo sanguíneo cerebral y del tiempo de tránsito medio. Uno de los inconvenientes de esta técnica es que los mapas obtenidos están forzosamente limitados a un grosor determinado de tejido cerebral (habitualmente entre 2 y 4 centímetros), por lo que, en la práctica, sólo es posible estudiar la isquemia dependiente de la circulación anterior. Otro inconveniente de esta técnica es que no puede obtenerse al mismo tiempo que la TC angiográfica, lo cual incrementa el tiempo de exploración y la dosis de contraste y radiación que recibe el paciente.

Estudios recientes muestran cómo los estudios de TC de perfusión con técnica de primer paso son altamente sensibles en la detección precoz de la isquemia cerebral y capaces de ofrecer una aproximación a la extensión de tejido en penumbra isquémica similar a la obtenida con los estudios de RM que combinan secuencias de difusión y perfusión (15, 16). Así, las alteraciones identificadas con los mapas de volumen sanguíneo cerebral se corresponden con regiones de isquemia irreversible identificadas con la difusión en RM, y una aproximación a la penumbra isquémica se puede obtener a partir de la discordancia en el volumen de las alteraciones identificadas en los mapas de volumen sanguíneo cerebral y de tiempo de tránsito medio.



Tomografía computarizada en el ictus hemorrágico

La TC craneal es la técnica de primera elección para el diagnóstico de la hemorragia intraparenquimatosa aguda. Permite establecer el diagnóstico nosológico, conocer el tamaño, la localización y la posible extensión a los espacios intraventricular y/o subaracnoideo, y en ocasiones aporta datos sobre su etiología. La TC, sin embargo, no detecta lesiones hemorrágicas antiguas, hallazgo que podría ser un factor de riesgo para las complicaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento trombolítico.

La TC craneal permite observar con elevada sensibilidad la existencia de una *transformación hemorrágica del infarto cerebral* durante los primeros días siguientes a éste, circunstancia que se produce de forma espontánea hasta en el 65% de infartos cerebrales y hasta en el 90% de los de origen cardioembólico. Esta transformación hemorrágica puede clasificarse mediante la TC craneal en cuatro tipos (17, 18):

- HI1, infarto hemorrágico petequeal no confluyente.
- HI2, infarto hemorrágico petequeal confluyente.
- PH1, hematoma intraparenquimatoso que no excede el 30% del área infartada y con cierto efecto de masa.
- PH2, hematoma intraparenquimatoso que afecta más del 30% del área infartada con importante efecto de masa y desplazamiento de la línea media.

De todos ellos, sólo el tipo PH2 se asocia a un deterioro neurológico temprano y a una mayor mortalidad.

La TC sin contraste también es la técnica de primera elección ante la sospecha de hemorragia subaracnoidea, debiendo realizarse de forma urgente para confirmar la presencia y localización del sangrado y descartar la existencia de hidrocefalia aguda. Debe tenerse en cuenta que la sensibilidad de la TC en la identificación de la hemorragia subaracnoidea disminuye con el tiempo, siendo del 95% el primer día y del 50% tras la primera semana.

Resonancia magnética craneal

Resonancia magnética en el ictus isquémico

La RM convencional no ha demostrado mayor sensibilidad que la TC en la detección temprana de la isquemia cerebral (7, 12, 19). Sin embargo, la RM convencional es más sensible y específica que la TC en la identificación precisa de la presencia, topografía y extensión de algunos infartos y en determinar su mecanismo causante, por lo que su utilización puede recomendarse en los ictus isquémicos de tipo lacunar, en los que afecten al territorio vertebrobasilar, en aquellos cuyo origen se sospeche que puede ser una trombosis venosa o una disección arterial o cuando, después de un estudio inicial de TC, el diagnóstico sea incierto.

A pesar de que la RM convencional no debe considerarse una exploración de primera elección en el diagnóstico temprano de la isquemia cerebral, esta técnica también puede identificar signos precoces de infarto, como la ausencia de señal de flujo en los vasos arteriales y el aumento de señal del parénquima, que se manifiesta especialmente en las secuencias ponderadas en densidad protónica o T2-FLAIR (20). El primero de estos signos aparece de forma inmediata, mientras que el segundo lo hace durante las primeras 8 horas. La utilización de contraste intravenoso, que produce un aumento de señal en las arterias distales a la oclusión atribuible a la existencia de circulación colateral leptomenígea, facilita la identificación del territorio afectado por la isquemia. Este signo es positivo en las primeras 2-4 horas en el 75% de los infartos corticales (21).

La RM también puede identificar directamente la presencia de un trombo intraluminal a partir del denominado signo de la susceptibilidad magnética (22), el cual se define como el incremento de la hiposeñal de una arteria, en comparación con la contralateral, producido por el efecto paramagnético de la hemoglobina desoxigenada que contiene el material trombótico. Este signo, que se observa cuando se obtienen imágenes ponderadas en T2* (mediante secuencias en eco de gradiente), es más sensible y específico que el signo de la arteria cerebral media hiperdensa en la detección de la oclusión aguda de este vaso, y además predice la extensión de las alteraciones hemodinámicas que ponen de manifiesto las secuencias de perfusión por RM (23).



Resonancia magnética en el ictus hemorrágico

La RM tiene al menos la misma sensibilidad que la TC en la detección de la hemorragia intracraneal aguda, mientras que es superior en la detección de hemorragias no recientes y antiguas (24). Esta sensibilidad de la RM se consigue utilizando secuencias ponderadas en T2* obtenidas con eco de gradiente (25). Por tanto, no se considera necesario realizar una TC previa a una RM, cuando esta última técnica se vaya a utilizar en la selección de pacientes para terapia trombolítica.

No está bien establecida la precisión diagnóstica de la RM en la detección de la hemorragia subaracnoidea, por lo que la TC sigue siendo la técnica de primera elección ante su sospecha clínica. La RM, especialmente utilizando secuencias Flair, ha demostrado, sin embargo, una elevada sensibilidad en la detección de la hemorragia subaracnoidea no reciente, por lo que esta técnica puede realizarse en casos de alta sospecha clínica y TC negativa, situación especialmente frecuente en fases tardías.

La RM también está indicada en el estudio de determinados hematomas intracerebrales (especialmente los de localización lobular), ya que con relativa frecuencia es capaz de identificar la patología causante que subyace (malformaciones vasculares, tumores) y, utilizando secuencias ponderadas en T2*, detectar hemorragias intracraneales subclínicas antiguas, cuya presencia es altamente orientativa de la existencia de una microangiopatía amiloide o hipertensiva como causa de las mismas.

Difusión por resonancia magnética en el ictus isquémico

Los estudios de difusión por RM (dRM) son sensibles al movimiento browniano de las moléculas de agua extracelular en el espacio intersticial del tejido cerebral a través de la aplicación de un gradiente de campo magnético que causa un desfase intravoxel y, por tanto, una disminución en la intensidad de señal. Esta intensidad va a depender, entre otros factores, del coeficiente de difusión, que es menor en aquellas zonas donde el movimiento está restringido, las cuales se muestran hiperintensas en relación con el tejido normal. A partir de esta variación en la señal de resonancia se puede calcular el coeficiente de difusión aparente (CDA) o porcentaje neto de traslación de las moléculas de agua por segundo, que es una variable que define las características físicas de los tejidos y mide la eficacia del movimiento browniano.

Las secuencias que se emplean para la obtención de las imágenes de difusión son secuencias ecoplanares que permiten valorar todo el parénquima cerebral en tiempos muy reducidos, lo cual es muy importante cuando se trata de estudiar pacientes en situación inestable.

La mayor utilidad clínica de la dRM es su capacidad para detectar lesiones isquémicas en fase temprana (26) gracias al edema citotóxico que se desarrolla y que induce una disminución de aproximadamente el 50% de los valores del CDA. En modelos experimentales se han objetivado restricciones en la difusión a los 45 minutos después de la oclusión permanente de la arteria cerebral media (27, 28), mientras que utilizando secuencias ponderadas en T2 sólo es detectable la lesión isquémica a partir de las 2-3 horas.

En estudios clínicos, la dRM ha puesto de manifiesto una sensibilidad del 88%-100% y una especificidad del 95%-100% en el diagnóstico del ictus isquémico agudo (29, 30). Los escasos falsos negativos suelen deberse a ictus causados por lesiones lacunares de pequeño tamaño situadas en el tronco encefálico o a que el estudio se ha realizado tan precozmente que no ha dado tiempo para que la lesión desarrolle suficiente edema citotóxico para ser identificado. En este último supuesto suele existir, sin embargo, una alteración hemodinámica en los estudios de perfusión. Sin embargo, en casi la mitad de los casos en que el estudio de dRM es negativo en el contexto de un cuadro neurológico focal agudo, el origen del mismo no es vascular (31).

La restricción de la difusión tisular de las moléculas de agua que caracteriza las lesiones isquémicas agudas presenta importantes variaciones temporales, de tal forma que es muy marcada en las primeras horas tras la instauración del cuadro clínico, para mantenerse estable durante varios días, mostrar una seudonormalización a los 10-15 días y, finalmente, disminuir de forma progresiva coincidiendo con el desarrollo de edema vasogénico y necrosis tisular (32). Por consiguiente, la dRM no sólo es capaz de detectar de forma temprana la presencia de tejido isquémico, sino también de diferenciar entre lesiones agudas (disminución del CDA) y antiguas (aumento del CDA) (33, 34), lo que ha convertido a esta técnica en esencial no sólo en la identificación de la existencia de tejido isquémico agudo, sino también en determinar su topografía y extensión. Además, la dRM efectuada en la fase aguda/subaguda del ictus isquémico permite obtener información relevante para establecer su mecanismo etiopatogénico (35). Así, las lesiones aisladas pequeñas y profundas sugieren una oclusión de arterias perforantes; las



lesiones corticales o subcorticales únicas o múltiples agrupadas en un mismo territorio arterial apuntan a un origen aterotrombótico y las lesiones múltiples distribuidas en diferentes territorios vasculares deben hacer pensar en un origen cardioembólico.

Se ha demostrado, en modelos animales, una reversibilidad de las lesiones identificadas en los estudios de dRM en el contexto de un cuadro ictal. Este fenómeno es muy infrecuente en humanos, por lo que en estudios clínicos se considera que las áreas con restricciones en la difusión corresponden a infartos irreversibles (36). Sin embargo, recientemente se ha demostrado una resolución parcial o completa de estas lesiones en aquellas situaciones en las que se produce una restauración temprana del flujo sanguíneo, tal como se ha observado en algunos ictus en los que el tratamiento trombolítico ha conseguido una recanalización rápida y temprana del vaso ocluido y en aproximadamente el 50% de las lesiones isquémicas agudas identificadas en pacientes con accidente isquémico transitorio (37).

La restricción en la difusión tisular no es un fenómeno exclusivo de la isquemia aguda y también se observa en otros procesos, como el estado epiléptico, la mielolisis pontina, procesos encefalíticos, abscesos, placas agudas de esclerosis múltiple y en algunos tumores de alta celularidad, como los linfomas (38, 39). También se ha observado una restricción en la difusión de carácter transitorio en estados de hipoglucemia grave, migraña hemipléjica y amnesia global transitoria (40).

Perfusión por resonancia magnética en el ictus isquémico

A partir de la administración de contraste paramagnético por vía intravenosa y en forma de bolo, en combinación con la obtención ultrarrápida de imágenes ponderadas en T2*, es posible obtener información sobre el estado de la microcirculación cerebral. Esta técnica es la base para los estudios de perfusión por RM (pRM) (41).

Al igual que ocurre con la dRM, la forma de conseguir una mejor resolución temporal y, por tanto, mejor información hemodinámica, es mediante la utilización de secuencias ecoplanares, que permiten obtener estudios multicorte en 1-2 segundos, y un estudio dinámico completo, que incluye la obtención de 30 a 60 imágenes por nivel de corte, con un tiempo total aproximado de 1 minuto.

La información obtenida a partir de estos estudios dinámicos de la microcirculación cerebral puede analizarse de diversas formas. Las tres más utilizadas son la obtención de mapas de volumen sanguíneo cerebral relativo (VSCr), de flujo sanguíneo cerebral relativo (FSCr) y de tiempo de tránsito medio (TTM) (42).

Los estudios de pRM no sólo son los más sensibles y precoces en la detección de la isquemia cerebral, sino que además lo hacen de forma directa. El alargamiento del TTM es el parámetro hemodinámico más sensible y temprano para el reconocimiento de la isquemia aguda y refleja el grado de resistencia que existe en el árbol arterial (43, 44). El valor de VSCr es relativamente inespecífico en la isquemia aguda, ya que tanto puede permanecer inalterado, como aparecer aumentado como resultado de la vasodilatación compensadora o disminuido por el colapso o la oclusión del sistema arterial. El FSCr está constantemente disminuido, a menos que haya reperfusión con hiperemia.

Estudios combinados de difusión y perfusión por resonancia magnética en el ictus isquémico

La combinación en un mismo paciente de estudios de dRM y pRM ofrece información hemodinámica útil para determinar el tratamiento más adecuado en cada caso. Existe, por lo general, una diferencia en el área de isquemia detectada por pRM y dRM: la primera detecta un área más extensa, mientras que la segunda infravalora el tamaño final del infarto. La diferencia o discordancia entre estas dos áreas es una aproximación a la extensión de la penumbra isquémica y se correlaciona con el progresivo aumento en el volumen del infarto. Así, se ha demostrado un incremento en las primeras horas del volumen lesional detectado con dRM hasta en el 43% de los pacientes, siendo especialmente frecuente y extenso en los que inicialmente presentaban una mayor discordancia entre las áreas lesionales identificadas en la dRM y la pRM (45).

La existencia en una lesión de un área de hipoperfusión más extensa que la de restricción en la difusión apuntaría a una posible reversibilidad de la misma y, por tanto, indicación para el tratamiento de reperfusión con fibrinolíticos. En aquellos casos en que tanto la dRM como la pRM muestren áreas lesionales con una extensión concordante, el tratamiento de reperfusión no sería efectivo, ya que no existirían áreas de penumbra isquémica potencialmente salvables



tras su reperusión. Finalmente, la detección en los mapas hemodinámicos de alteraciones no asociadas a lesiones isquémicas agudas en la dRM, indicaría tratamiento trombolítico, siempre y cuando se objetive mediante alguna técnica angiográfica una oclusión arterial concordante anatómicamente con el defecto hemodinámico, y que además la zona hipoperfundida se correlacionara con el cuadro clínico agudo. Otras posibles combinaciones, que en la práctica se consideran muy poco probables en la fase hiperaguda del ictus, son que sólo existiera una restricción en la difusión o que ésta fuera más extensa que la zona de hipoperfusión, en cuyo caso el único tratamiento potencialmente efectivo sería la neuroprotección. Estos dos últimos tipos de lesión isquémica son los más frecuentes en las fases tardías de los infartos, lo que indica que se ha sobrepasado la ventana terapéutica y, sobre todo, que ha existido una recanalización del vaso ocluido o que se ha desarrollado una circulación colateral efectiva.

La utilización de la RM, combinando secuencias de dRM, pRM y RM angiográfica tiene un gran potencial en la individualización del tratamiento más adecuado en la fase temprana del ictus isquémico y en la ampliación de la ventana terapéutica. Sin embargo, hay que tener en cuenta las limitaciones de esta técnica que hacen que, en la práctica, esté aún poco extendida. Estas limitaciones incluyen una disponibilidad limitada, tiempos de exploración más largos con relación a la TC y la dificultad e incluso imposibilidad de efectuar una RM en pacientes con disminución del nivel de conciencia, agitados y hemodinámicamente inestables, o que presenten contraindicaciones a su obtención (marcapasos) (46).

Estudios angiográficos craneocervicales en el ictus

La información aportada por los estudios vasculares en el contexto de un cuadro ictal de origen vascular incrementa la especificidad diagnóstica y mejora la selección de pacientes candidatos a terapia trombolítica. En la actualidad, la técnica angiográfica de referencia sigue siendo la angiografía por sustracción digital. Sin embargo, con la progresiva utilización de técnicas no invasivas, como las angiografías por TC y RM, que alcanzan aceptables niveles de precisión diagnóstica, se han reducido significativamente los procedimientos angiográficos invasivos con fines puramente diagnósticos.

Angiografía por tomografía computarizada

La angiografía por TC es una técnica que puede complementar a la TC sin contraste en el estudio de la enfermedad cerebrovascular y que se realiza en pocos minutos mediante equipos helicoidales o multicorte. Estos estudios se llevan a cabo inmediatamente después de la administración intravenosa de contraste yodado, mediante la obtención rápida de secciones tomográficas finas en el plano transversal, que abarcan un volumen relativamente amplio. A partir de estas imágenes transversales, se registran imágenes tridimensionales selectivas del árbol vascular aplicando una técnica especial de reconstrucción denominada *proyección de máxima intensidad*, que utiliza selectivamente la señal proveniente de los píxeles con mayor densidad, entre los que se incluyen los vasos que contienen contraste. En la angiografía por TC, la imagen depende sólo de la presencia de contraste en el interior del vaso, y no está influenciada por la dinámica ni por la velocidad del flujo. Es por ello que los resultados obtenidos no se ven afectados por la existencia de flujo turbulento, factor de gran importancia en la valoración precisa de estenosis, aneurismas o malformaciones vasculares (47).

La TC angiográfica ha demostrado una aceptable sensibilidad en la detección de aneurismas mayores de 3 mm (48) y en la caracterización de estenosis de los troncos supraaórticos (49, 50), si bien tiene limitaciones en la diferenciación entre estenosis moderadas y graves. La sensibilidad y especificidad de esta técnica en el reconocimiento de oclusiones arteriales intracraneales proximales es del 83%-100% y del 99%-100%, respectivamente. Sin embargo, estos niveles de precisión diagnóstica disminuyen significativamente en las oclusiones distales.

La angiografía por TC puede utilizarse opcionalmente y de forma complementaria a la TC sin contraste en el estudio del origen de la hemorragia subaracnoidea, mientras que es un obligado complemento a la TC de perfusión cuando se considere utilizar esta técnica en la selección de pacientes candidatos a terapia trombolítica.

Angiografía por resonancia magnética

La angiografía por RM permite el estudio no invasivo de las arterias y venas intracraneales y cervicales. Los estudios intracraneales se llevan a cabo habitualmente utilizando técnicas denominadas *en tiempo de vuelo*, que no requieren la admi-



nistración de contraste intravenoso. Mediante esta técnica se obtienen imágenes en las que se minimiza la señal proveniente del tejido estacionario y se resalta la que se origina en el tejido en movimiento (sangre circulante). Posteriormente, y al igual que se hace con la angiografía por TC, se aplica el programa de reconstrucción de proyección de máxima intensidad, que finalmente obtiene imágenes angiográficas tridimensionales. Con respecto a la TC angiográfica, tiene las ventajas de no requerir la administración de contraste, visualizar de forma selectiva las venas y arterias, y no distorsionarse por el efecto del calcio de las placas ateromatosas o de las estructuras óseas. Por el contrario, la RM angiográfica obtenida con la técnica de tiempo de vuelo tiene la desventaja de sobrevalorar las estenosis y no valorar correctamente zonas con flujos turbulentos o arterias distales, ya que la señal obtenida es dependiente de la dinámica y la velocidad del flujo. Por otro lado, las imágenes obtenidas con la RM angiográfica requieren tiempos de adquisición relativamente largos (3-10 minutos) y están fuertemente ponderadas en T1, lo cual produce que determinadas lesiones con un T1 muy corto (especialmente hemorragias no recientes) produzcan artefactos en las imágenes angiográficas obtenidas. Es por ello que la angiografía por TC se considera superior a la angiografía por RM para la detección de aneurismas o malformaciones vasculares en pacientes con hemorragias subaracnoideas o intraparenquimatosas.

La sensibilidad y especificidad de la angiografía por RM en la detección de oclusiones arteriales intracraneales es del 100% y del 95%, respectivamente, mientras que para la detección de estenosis de arterias proximales ambas son del 89%. La RM angiográfica puede utilizarse de forma complementaria a otras secuencias de RM en el estudio de la patología isquémica cerebral, tanto aguda/subaguda como crónica, con el objeto de identificar lesiones estenótico-occlusivas de las arterias intracraneales.

Debido a la sobrevaloración del grado de estenosis que producen los estudios de angiografía por RM obtenidos con la técnica de tiempo de vuelo, ésta está prácticamente en desuso en el estudio de la patología estenótico-occlusiva de los troncos supraaórticos. En esta situación deben utilizarse técnicas de RM angiográfica con contraste intravenoso (ARM-Gad), que se obtienen a partir de secuencias coronales ponderadas en T1 que utilizan tiempos ultracortos (segundos) y que se adquieren pocos segundos después de la administración de contraste intravenoso en forma de bolo. Al igual que ocurre con la angiografía por TC, la imagen angiográfica obtenida depende de la presencia de

contraste en el interior del vaso y no de las características del flujo, lo cual evita los errores en la caracterización de las estenosis por efecto de turbulencias o flujo lento. La ARM-Gad puede considerarse una opción, generalmente complementaria a la ecografía Doppler, en la identificación de estenosis carotídeas candidatas a tratamiento recanalizador, reduciendo el número de procedimientos diagnósticos invasivos necesarios (angiografía por sustracción digital) (51).

Angiografía por sustracción digital

La angiografía por sustracción digital (ASD) es la técnica de referencia en el estudio vascular intracraneal y cervical. Los estudios angiográficos obtenidos con esta técnica se adquieren inyectando de forma directa contraste yodado en la luz arterial, por lo que se requiere la cateterización previa de la arteria de interés (52). Las ventajas de esta técnica son su elevada resolución espacial y temporal, la posibilidad de estudiar de forma selectiva y superselectiva un territorio arterial, la óptima delineación de la luz arterial y, sobre todo, la posibilidad de realizar procedimientos terapéuticos oclusivos o recanalizadores. La elevada resolución espacial y temporal de las imágenes obtenidas permite visualizar ramas distales de muy pequeño calibre y valorar la existencia de los diferentes tipos de circulación colateral.

La actual utilización de equipos que obtienen imágenes angiográficas a las que digitalmente se les sustraen las estructuras óseas (sustracción digital) y que disponen de tubos de rayos X montados en arcos que giran a alta velocidad permite reducir la dosis de radiación y de contraste utilizados. Sin embargo, es una exploración invasiva con una morbimortalidad no despreciable, la cual se ve significativamente influenciada por la experiencia del neurorradiólogo, por el tiempo utilizado en el procedimiento y por la existencia de patología aterosclerótica.

A pesar de la eficacia diagnóstica que han alcanzado los estudios vasculares no invasivos, la ASD sigue teniendo un papel esencial en el diagnóstico y caracterización de aneurismas intracraneales y malformaciones vasculares, y en la valoración previa a un posible tratamiento recanalizador de lesiones estenótico-oclusivas de los troncos supraaórticos cuando los estudios angiográficos no invasivos sean discrepantes o no concluyentes.



Estudio neurovascular por ultrasonidos

En la determinación de las causas de la enfermedad cerebrovascular clásicamente se recurría a la arteriografía para valorar la existencia de lesiones arteriales que justificaran la aparición de la clínica. El desarrollo creciente de las técnicas ultrasonográficas y la mejora del *software* para el estudio vascular han supuesto un avance muy importante en el diagnóstico etiológico de estos pacientes. Estas técnicas, a diferencia de las técnicas radiológicas convencionales, incluida la arteriografía por sustracción digital, permiten un estudio dinámico continuo del vaso y, lo que es más importante, de la pared arterial, especialmente de las características de la placa ateromatosa. Este conocimiento se asocia a una mejor valoración del riesgo vascular en el paciente con enfermedad cerebrovascular, más allá de la simple medida de la estenosis arterial. Otra ventaja es su carácter no invasivo, que permite, por una parte, repetir las pruebas tantas veces como se desee y, en caso necesario, su realización a la cabecera del paciente. Finalmente, la inversión necesaria para su adquisición es modesta si se compara con la requerida para la implantación de otras técnicas (angiografía por sustracción digital o por RM).

Aunque cualquier técnica diagnóstica depende del operador, en el caso de los estudios por ultrasonidos este hecho se ha recalcado especialmente y obliga a realizar un aprendizaje adecuado de la técnica antes de poder evaluar estudios de forma aislada. No obstante, existen pocos datos basados en evidencias irrefutables, ensayos clínicos aleatorios y ciegos, que permitan valorar adecuadamente su rendimiento y su relación coste-beneficio. Por lo tanto, la mayor parte de las opiniones incluidas y referidas se basan en documentos de consenso, generalmente elaborados por expertos en la técnica y, por tanto, sesgados a favor de ésta (53-55).

Clásicamente se ha dividido este apartado en dos técnicas separadas: el estudio de troncos supraaórticos y el estudio DTC. Pensamos que se trata de una división artificial, puesto que en cualquier texto dedicado a las bases del uso del DTC la primera recomendación recogida es la de disponer de un adecuado estudio de troncos supraaórticos. Por otra parte, una correcta valoración de una estenosis carotídea debe incluir una evaluación de su repercusión distal (circuitos de suplencias abiertos, presencia de microembolias distales o test de reserva cerebral), aspectos que pueden contribuir en muchos casos a la toma de decisiones terapéuticas, más allá de la magia de un número definido por un ensayo clínico.

Por tanto, creemos que es indispensable referirse a él como *estudio neurovascular por ultrasonidos* englobando ambos aspectos, el estudio de troncos supraaórticos y el de la circulación intracraneal. Las indicaciones del Doppler de troncos supraaórticos y el transcraneal están expuestas en la Tabla 2.

TABLA 2. Indicaciones del estudio neurovascular mediante ultrasonidos.

Dúplex de troncos supraaórticos

1. Valoración de la pared arterial en ejes carotídeos.
2. Caracterización de la placa de ateroma en ejes carotídeos.
3. Cuantificación del grado de estenosis de lesiones ateromatosas carotídeas.
4. Disección carotídea.
5. Valoración del grosor íntima-media como marcador de riesgo vascular global.
6. Estenosis en origen de arteria vertebral.

Doppler transcraneal

1. Valoración de estenosis intracraneales (vasos del polígono de Willis, arterias vertebrales y arteria basilar).
2. Valoración de circuitos de suplencia intracraneales en estenosis carotídeas.
3. Valoración de reserva vascular cerebral.
4. Detección de microembolias.
5. Detección de comunicación derecha-izquierda.
6. Detección de vasoespasmo.
7. Diagnóstico de muerte encefálica.
8. Valoración hemodinámica de malformaciones arteriovenosas.
9. Valoración de afectación de vasos de pequeño calibre intracraneales.
10. Monitorización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos.
11. Monitorización indirecta de presión intracraneal.



Estudio de troncos supraaórticos

Aunque inicialmente se utilizaba el estudio Doppler ciego mediante sondas de 4 MHz de Doppler continuo, actualmente esta técnica ha sido desplazada mayoritariamente por el uso de estudios dúplex, habitualmente dúplex color, que combinan el uso de ecografía y Doppler pulsado. Aunque no han demostrado superioridad clara en la medición de la estenosis por velocimetría, la imagen ecográfica contribuye a la adecuada caracterización de la morfología, ecogenicidad y estructura de la placa de ateroma y mejora el poder predictivo del estudio en el pronóstico del riesgo vascular global del paciente.

Una técnica que se ha introducido en los últimos años es la medición del grosor de la íntima-media (56). La técnica utilizada por diferentes autores ha sido muy diversa, desde medidas simples en un punto a sofisticados paquetes de *software* que miden porciones largas del complejo íntima-media. Asimismo, sigue siendo un tema discutido qué lugar hay que valorar. Aunque la medida en la carótida interna parece ser más precisa, la medición en la pared lejana de la carótida común cercana al bulbo es mucho más sencilla y reproducible. Existen diferentes consensos en fase de desarrollo y pendientes de publicación. Mientras tanto, las indicaciones realizadas por el grupo de Róterdam se consideran las más fiables (Grado C). Su interés fundamental se centra en la valoración del riesgo vascular global y en su utilización como marcador subrogado en estudios de nuevos fármacos en ensayos clínicos de prevención de enfermedades vasculares.

En el diagnóstico etiológico de los paciente con ictus, el interés fundamental del estudio carotídeo es la valoración de la existencia de estenosis hemodinámicamente relevantes. En cuanto a la valoración de la estenosis, es importante destacar que las estimaciones en estenosis inferiores al 50% son poco precisas. Por otra parte, la modificación del criterio terapéutico a partir del 70% de estenosis —médico frente a quirúrgico— ha llevado recientemente a publicar unos criterios estrictos para la estimación de estos grados de estenosis que simplifican la estimación (57)

Recogemos sus recomendaciones en aras de conseguir una mayor estandarización en el estudio de carótidas en nuestro medio que permita una mayor homogeneidad en los estudios (Tabla 3). En cualquier caso recomendamos la lectura de este documento de consenso para ampliar información sobre este tema.

TABLA 3. Criterios de consenso sobre el estudio de carótidas mediante ultrasonidos (53).

Recomendación	
Ángulo de estudio	60°. Si no se mantiene fijo, al menos nunca debe superarse dicho ángulo.
Posición del volumen de muestra	Debe rastreadse toda el área de la estenosis buscando el punto de máxima velocidad.
Razones anatómicas	Debe señalarse la existencia de dificultades anatómicas en algunos pacientes.
Equipamiento	Sería deseable una unificación en las especificaciones técnicas de los aparatos disponibles.
Gradación de la estenosis	Es preferible realizarla en forma de intervalos y no como valores absolutos.
Estratos recomendados	<50%, 50%-70%, >70% pero no crítica, crítica y oclusión.
Estudios a realizar	Eco en escala de grises, dúplex color y valoración espectral de la velocidad.
Datos a reseñar	Velocidad pico sistólica y presencia de placas.
Otros datos recomendables	Índice entre velocidades pico sistólicas en CC y CI. Velocidad telediastólica.
Valores de referencia	Ver Tabla 2.
Estudio de referencia	Angiografía medida mediante método NASCET. Sin embargo, dado que la cantidad de arteriografías realizadas ha disminuido, entre otras razones por motivos éticos, el control de calidad de estenosis < 50% es prácticamente imposible.

Categoría	Criterios			
	VPS	Placas o engrosamiento de la íntima	Índice CI/CC	Velocidad diastólica
Normal	< 125 cm/seg	Ausente	< 2	< 40 cm/seg
Estenosis < 50%	< 125 cm/seg	Presente	< 2	< 40 cm/seg
Estenosis 50-70%	125-230 cm/seg	Presente	2-4	40-100 cm/seg
Estenosis 70% (no crítica)	> 230 cm/seg	Claramente visible	> 4	> 100 cm/seg
Estenosis crítica	No aplicable	Gran estrechamiento	No aplicable	No aplicable
Oclusión	No aplicable	Ausencia de señal doppler (power y color)	No aplicable	No aplicable



Estudio Doppler transcranel

Un complemento ideal, y en nuestra opinión imprescindible, para una adecuada caracterización de la carótida es el estudio Doppler transcraneal de la hemodinámica intracraneal. En nuestro medio, la técnica más habitualmente utilizada es el DTC ciego, si bien existen grupos de estudio que preconizan el uso del dúplex transcraneal (dúplex TC) (58, 59).

Recientemente se ha publicado una extensa revisión por parte de un subcomité de la Academia Americana de Neurología con recomendaciones sobre los usos del DTC y el dúplex TC. (60). La principal conclusión que se deriva de su lectura es que esta técnica ha demostrado su capacidad para poner de manifiesto múltiples hallazgos patológicos, en diferentes situaciones clínicas, si bien su correlación con la clínica o su repercusión sobre la toma de decisiones pronósticas o terapéuticas está pendiente de evaluación. Las únicas dos situaciones clínicas en las que de la aplicación de la técnica se derivan directamente consecuencias clínicas o terapéuticas son la anemia falciforme en niños (2-16 años) y la detección y seguimiento del vasoespasmo en la hemorragia subaracnoidea. En este mismo informe se refleja que, en el estudio del foramen oval permeable, el DTC ha demostrado su utilidad aunque se sitúa en un plano inferior al de la ecocardiografía transesofágica. En nuestra opinión, esta afirmación olvida diferentes aspectos de la cuestión. En primer lugar, la ecocardiografía transesofágica no puede considerarse como un patrón de referencia irrefutable, puesto que presenta un número de falsos negativos variable según el protocolo de estudio de cada centro y la experiencia del explorador. Por otra parte, es cierto que la ETE evalúa la presencia de otras alteraciones cardíacas asociadas, lo cual se consigue mediante una técnica, sin duda, molesta para el paciente, el cual en muchos casos precisará una sedación superficial. Por tanto, creemos que el papel del DTC en el diagnóstico del foramen oval permeable es básico, siempre complementado con una técnica que permita valorar correctamente la anatomía cardíaca. Una adecuada normalización de este estudio es clave para obtener la máxima sensibilidad con la técnica (61).

Esta técnica ha demostrado su utilidad en otros casos, si bien las consecuencias que se derivan de su aplicación no han sido evaluadas satisfactoriamente hasta el momento. En estos aspectos destaca la valoración de la repercusión intracraneal de la estenosis carotídea. Son tres los aspectos que resulta relevante abordar: la valoración de los circuitos de suplencia, la reserva vascular cerebral

mediante test de vasorreactividad y la presencia de señales microembólicas. Remitimos al lector interesado en profundizar en el tema al informe de la Academia Americana de Neurología (60).

El papel del estudio neurosonológico en la fase aguda del ictus es clave para detectar de forma no invasiva la oclusión de alguna de las grandes arterias cerebrales o bien identificar patrones de reperfusión (62) o valorar la presencia de circulación colateral. Dichos hallazgos, en general, se han correlacionado con el pronóstico de los pacientes con un ictus agudo cuando se realiza el estudio dentro de las seis primeras horas (60). Muy recientemente se ha sugerido, además, la posibilidad de que la insonación continuada durante la trombolisis intravenosa aumente la frecuencia y precocidad de reperfusión (63). Estos resultados preliminares abren una puerta importante hacia el futuro para esta técnica que, de confirmarse en un ensayo de grandes proporciones, supondrían probablemente el espaldarazo final para su implantación.

Igualmente permite el estudio y valoración de la progresión de estenosis intracraneales, las cuales suponen la causa de alrededor de un 10% del global de ictus y accidente isquémico transitorio. Aunque existen publicaciones recientes que apuntan en esta dirección (64-66), todavía no se pueden considerar adecuadamente definidos los criterios diagnósticos para las estenosis y tampoco los criterios de progresión de éstas.

Otras situaciones en las que se ha utilizado el DTC es la monitorización de endarterectomías y angioplastias, la monitorización durante la cirugía para el implante de puentes coronarios, la monitorización en unidades de cuidados intensivos neuroquirúrgicas, el estudio del aumento de presión intracraneal y la muerte cerebral. Por su parte, el estudio mediante dúplex TC se ha aplicado tanto a la patología isquémica como a la hemorrágica, sea para identificar aneurismas, sea para valorar hematomas intraparenquimatosos. En este contexto clínico, la situación de la neurosonología dista mucho de alcanzar los resultados obtenidos con otras técnicas y a los autores nos resulta difícil imaginar que en los próximos años la resolución de los equipos mejore lo bastante como para poder superar, especialmente, la resolución de la RM.

En la Tabla 4 recogemos los datos y recomendaciones del informe del grupo de evaluación de tecnología de la Academia Americana de Neurología (60) con pequeñas modificaciones a la luz de artículos publicados más recientemente.



TABLA 4. Recomendaciones para el estudio neurovascular mediante ultrasonidos (60).

Indicación	Técnica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Comunicación derecha-izquierda	DTC con contraste salino con Valsalva	II	A
Oclusiones/estenosis arteriales intracraneales	DTC	III	C
	Du TC	II-IV	B
Infarto cerebral agudo	Estudio precoz DTC ordinario	II-III	B
	Du TC (estudio vascular)	II-IV	B
Estenosis extracraneales	DTC ordinario	II-III	C
	Test de vasorreactividad	II-III	B
	Detección de microembolias	II-IV	B
Monitorización de intervenciones o técnicas	Enderectomía	II-III	B
	Angioplastia	II-IV	B
	Cirugía con circulación extracorpórea	II-III	B-C
	Trombolisis cerebral	II	B
	HSA espontánea: vasoespasmó	I-II	A
	HSA traumática	I-II	B
	Aumento de PIC y muerte cerebral	II	A
Hemorragia intracerebral	DuTC (estudio de parénquima)	III-IV	C

Evaluación cardíaca

Electrocardiograma

El ECG debe realizarse de forma sistemática en todos los pacientes que sufren un ictus, dada la elevada incidencia de patología cardíaca como posible causa de ictus isquémico. Es útil para la detección y/o evaluación de arritmias cardíacas, para valorar la coexistencia de una cardiopatía isquémica, que puede complicar la evolución en fase aguda del ictus hasta en un 10% de los pacientes, o

para evaluar la aparición de trastornos del ritmo cardiaco secundarios a la lesión isquémica, especialmente en infartos del córtex insular.

Debe realizarse al ingreso y repetirse a las 24 horas. En casos seleccionados en los que exista enfermedad cardiaca previa, historia de arritmias, tensión arterial inestable o que sufran un infarto cerebral extenso, es deseable la monitorización ECG continua durante 48-72 horas (67).

Electrocardiograma – Holter

Existe bastante controversia acerca de la utilidad del estudio Holter ambulatorio, dada su baja rentabilidad y la elevada variabilidad inter e intraobservador, que puede alcanzar hasta un 25% para un mismo registro en la evaluación de arritmias ventriculares. Estas limitaciones son aún mayores en la evaluación de arritmias auriculares, la mayoría de las implicadas en la búsqueda etiológica de un ictus cardioembólico, dada la menor amplitud de la actividad eléctrica, que puede requerir técnicas de análisis especiales.

No está indicado el estudio Holter ambulatorio de forma indiscriminada. Se aconseja su realización cuando exista una sospecha elevada de arritmia cardiaca y el ECG habitual no permita el diagnóstico. Aunque hay muy pocos estudios que analicen la sensibilidad, especificidad y coste/eficacia del estudio Holter ambulatorio en pacientes con ictus, su rentabilidad parece realmente baja. El electrocardiograma inicial de 12 derivaciones detecta una fibrilación auricular en un 4%-23% de pacientes con ictus, según diversos estudios. El estudio Holter ambulatorio, incluso en pacientes seleccionados, registra una fibrilación auricular pasada por alto en el electrocardiograma inicial en tan sólo un 1%-5% de los pacientes con ictus. Por otro lado, el registro Holter suele limitarse a 24 horas, por lo que un resultado normal no excluye la existencia de una arritmia cardiaca paroxística mayor. Pese a ello, no se aconseja la realización seriada de estudios Holter ambulatorios. Probablemente, en pacientes ingresados y monitorizados en unidades de ictus agudos durante varios días no sería necesaria la realización de un Holter ambulatorio.

Ecocardiografía

La prevalencia de ictus isquémico de mecanismo embólico de origen cardíaco se estima en un 15%-20%, porcentaje que es claramente superior en pacientes



jóvenes (menores de 45 años) donde alcanza una prevalencia del 25%-50%. Las alteraciones cardíacas más frecuentemente asociadas con embolia cerebral son la fibrilación auricular no valvular (45%), el infarto agudo de miocardio (15%), la disfunción ventricular izquierda (10%), la enfermedad valvular reumática (10%) y las prótesis valvulares cardíacas (10%). No hay recomendaciones bien establecidas referentes a la indicación del estudio ecocardiográfico en el ictus isquémico y las existentes a menudo no coinciden (68, 69, 70). Recogemos las indicaciones más aceptadas, recomendadas por el GEECV de la SEN y basadas en la clasificación etiopatogénica del ictus.

Ecocardiografía transtorácica

La ecocardiografía transtorácica (ETT) estará indicada en el ictus criptogénico de cualquier edad, siendo especialmente sensible para evaluar las estructuras valvulares, las cavidades cardíacas y la función ventricular. Debe realizarse siempre que se plantee la conveniencia de administrar tratamiento anticoagulante a un paciente sin una indicación previa definida. Podría obviarse si ya existe una causa conocida que determina una indicación clara de anticoagulación (por ejemplo, fibrilación auricular con dilatación auricular izquierda y/o disfunción ventricular conocidas previamente), debiendo indicarse en el resto de pacientes (por ejemplo, fibrilación auricular detectada al ingreso, donde se requerirá evaluar la coexistencia de anomalías estructurales asociadas que puedan requerir la modificación del tratamiento). Un 10% de los pacientes con fibrilación auricular y sin sospecha de cardiopatía tienen una anomalía estructural en el ecocardiograma.

Estudio ecocardiográfico con segundo armónico:

Segundo armónico de contraste y segundo armónico de tejidos

El *segundo armónico de contraste* aprovecha la propiedad no lineal de las microburbujas de contraste. Cuando una sonda emite en una determinada frecuencia, por ejemplo, 2 MHz (frecuencia fundamental), la señal que retorna lo hace no sólo a la frecuencia fundamental (2 MHz en nuestro caso), sino también al doble (segundo armónico), triple (tercer armónico), cuádruple (cuarto armónico), etc., de esa frecuencia fundamental, como un tren de ondas en el que la frecuencia de cada componente sinusoidal es múltiplo entero de la frecuencia fundamental. Mediante la utilización de determinados filtros, puede seleccionarse y crearse la imagen utilizando exclusivamente el segundo armónico y, por tanto, eliminando o

reduciendo enormemente la señal y los artefactos procedentes de otras estructuras que no contengan ecocontraste.

La administración endovenosa de ecopotenciadores permite mejorar notablemente la relación señal/ruido, al opacificar el miocardio y mejorar la evaluación del límite endotelial de la cavidad cardíaca. La administración de ecocontraste no es una técnica habitual, sino que está reservada para aquellas ocasiones en que es necesario mejorar la calidad de la señal en pacientes con condiciones anatómicas adversas (obesidad) o comorbilidad (por ejemplo, enfermedad pulmonar) que limiten la calidad del estudio ecocardiográfico estándar (72). Su administración ha comenzado a utilizarse recientemente en el estudio de la perfusión miocárdica en reposo o durante un test de esfuerzo.

Aunque de forma menos notable, también se generan armónicos cuando se propaga el ultrasonido a través de un tejido, sin necesidad de utilizar contrastes ultrasonográficos. El *segundo armónico sin contraste* (*segundo armónico de tejidos*) presenta igualmente propiedades muy útiles que permiten mejorar la calidad de la imagen cardíaca en determinadas circunstancias. La utilización de la imagen generada a través de la frecuencia armónica de tejidos elimina, por una parte, los ecos procedentes de la pared torácica, que originan la mayor parte de los artefactos que existen en los pacientes con mala ventana ultrasonográfica, y por otra parte reduce el efecto de las bandas laterales que acompañan a la parte central del haz de ultrasonidos, causante de la pérdida de resolución lateral del estudio ecocardiográfico.

Actualmente, la mayoría de los equipos de ecocardiografía transtorácica trabajan de ordinario con el segundo armónico de tejidos; no así los de ecocardiografía transesofágica (ETE). Aunque la calidad de la señal y fiabilidad de la exploración mejora notablemente, la indicación de ETT y ETE en el diagnóstico etiológico del ictus criptogénico continúa siendo la misma que antes de su introducción. La ETT con segundo armónico de tejido es más sensible en la detección de fuentes menores como el ASA y el foramen oval permeable. Sin embargo, el abordaje anatómico no ha variado y, por tanto, no deben modificarse los criterios de indicación de la ETE. Como comentábamos, la utilización del segundo armónico tras la administración de ecocontraste endovenoso no es una técnica de uso habitual en el diagnóstico etiológico del ictus isquémico.



Propuesta de algoritmo diagnóstico. Ecocardiografía en el ictus agudo.

ECO-C durante el ingreso hospitalario

1. Edad <45 años.* Excepto en casos evidentes de etiología no cardíaca.
2. Ictus criptogénico (IC): infarto no lacunar con estudio Doppler/dúplex de TSA y ECG normales
 - >60 años* y
 - Ateromatosis carotídea no estenosante* o
 - Cardiopatía isquémica*

} → ETE (pacientes con posible ateromatosis del arco aórtico como fuente embólica)

 - Resto IC → ETT
 - Normal → ETE ambulatoriamente
 - Patológico → ETE opcional
3. ACxFA no conocida previamente (según edad y/o sospecha de cardiopatía estructural) preferiblemente ingresado, puede realizarse ambulatoriamente.
4. Cardiopatía embolígena sospechada (no detectada ni estudiada con anterioridad):
 - Soplo cardíaco.**
 - Clínica de insuficiencia cardíaca.**
 - Dolor sugestivo de cardiopatía isquémica.**
 - Alteraciones en el ECG: bloqueo de rama, Q de isquemia en ritmo sinusal.**
5. Cardiopatía embolígena conocida previamente:
La indicación está basada en la sospecha de cambio terapéutico tras el resultado de la ECO-C.
 - Prótesis valvular.**
 - Fiebre (sospecha de endocarditis)**
 - ACxFA conocida, no estudiada: preferiblemente ingresado, puede realizarse ambulatoriamente.**
 - Historia de cardiopatía isquémica.**
 - Miocardiopatía dilatada con FE previa >35%.**

ECO-C ambulatoria

Su indicación se basa en la coexistencia de fuentes embolígenas que pueden indicar un cambio terapéutico en caso de fracaso del tratamiento iniciado durante el ingreso.

1. Cardiopatía conocida no incluida en los supuestos anteriores.**
2. ShDI masivo (DTC)*

*Está indicada la realización de un ETE, habitualmente precedido de un ETT.

**Se realizará ETT. Según resultado de ETT podría plantearse la realización de ETE.

Ecocardiografía transesofágica

No está justificada la utilización sistemática de la ecocardiografía transesofágica (ETE) en el paciente con un ictus isquémico de causa indeterminada. Pese a la mayor sensibilidad de la ETE frente a la ETT (71), su bajo cociente coste-beneficio y su escasa repercusión en el establecimiento de la terapia en pacientes no seleccionados hacen desaconsejable su utilización indiscriminada. Además, la ETE es una técnica invasiva, con un riesgo bajo, pero existente, por lo que debería reservarse para aquellos casos en que el estudio por ETT resulte insuficiente y los posibles hallazgos de la ETE tengan implicaciones terapéuticas.

La ETE está indicada en pacientes jóvenes (menores de 45 años) con un ictus criptogénico y estudio por ETT normal, especialmente cuando se pretenda evaluar el tabique interauricular (foramen oval permeable y aneurisma del septo interauricular), la orejuela izquierda o el arco aórtico.

El estudio mediante ETE debe considerarse también en el diagnóstico y la evaluación de la endocarditis y sus complicaciones, ante la sospecha de disección aórtica y en la valoración de patología valvular, incluyendo la disfunción de prótesis valvulares. Debe realizarse ante la sospecha de vegetaciones valvulares no visibles en la ETT. Hasta un 30% de pacientes anticoagulados correctamente presentan trombos en la orejuela izquierda.

DetECCIÓN DE MIOCARDIOPATÍA SILENTE: ESTUDIOS DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA (TALIO 201) Y FUNCIÓN VENTRICULAR (GATED-SPECT)

La evaluación de la perfusión miocárdica es de vital importancia, no sólo para el diagnóstico de la miocardiopatía isquémica, sino también para evaluar el pronóstico funcional y vital del paciente. En pacientes seleccionados, con sospecha de ictus cardioembólico e isquemia miocárdica silente, puede evaluarse la perfusión miocárdica realizando una prueba de esfuerzo con Talio-201 como marcador. El estudio de *perfusión miocárdica con Talio-201* consiste en la realización de una prueba de esfuerzo, administrando por vía endovenosa el marcador en el momento de máximo esfuerzo, una circunstancia que frecuentemente es difícil o imposible en pacientes que han sufrido un ictus. En estos casos pueden utilizarse fármacos, como el dipiridamol, que provocan una vasodilatación coronaria en las arterias sanas pero no en las estenosadas, no requiriendo la realización del esfuerzo físico.



El estudio de la *función ventricular mediante radioisótopos* permite valorar la función sistólica y diastólica ventricular, la fracción de eyección de ambos ventrículos, los volúmenes ventriculares, la fracción de eyección regional del ventrículo izquierdo y la contractilidad regional. Queda igualmente restringido a pacientes seleccionados por una sospecha clínica adecuada. El estudio GATED-SPECT permite evaluar simultáneamente la perfusión miocárdica y la función ventricular, sin necesidad de realizar una prueba de esfuerzo.

Recientemente, el ecocardiograma con armónico de contraste está permitiendo estudiar la perfusión miocárdica de forma incruenta, sencilla, económica y fiable, siendo superior a la coronariografía en la evaluación de la circulación colateral y habiendo sido validado con respecto a las técnicas isotópicas previamente mencionadas. La concordancia es superior al 90%, tanto cuando se compara con los resultados obtenidos en los estudios de perfusión con Talio-201 como con los obtenidos con SPECT.

Bibliografía

1. Álvarez Sabín J, Molina C, Rovira A. Proceso diagnóstico y técnicas complementarias en el paciente con ictus. En: Díez Tejedor E (ed.). Ictus. Una cadena asistencial. Barcelona. Ediciones Mayo 2004: 109-130.
2. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies en patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 3067-3078.
3. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004; 35: 2477-2483
4. Montaner J, Álvarez Sabín J, Neuroimagen en el ictus isquémico. *Neurología* 1999; 14(Suppl 2): 13-21.
5. Zimmerman RD. Stroke Wars: Episode IV. CT Strikes Back. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1304-1309.
6. Toni D, Fiorelli M, Zanette EM, et al. Early spontaneous improvement and deterioration of ischemic stroke patients. A serial study with transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1998; 29: 1144-1148.
7. Tomsick TA, Brott TG, Olinger CP, et al. Hyperdense middle cerebral artery: incidence and quantitative significance. *Neuroradiology* 1939; 31: 312-315.
8. Von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205: 327-333.

9. Castillo M. Prethrombolysis brain imaging. Trends and controversies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1830-1834.
10. Grotta JC, Chiu D, Lu M, et al. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke* 1999; 30: 1528-1533.
11. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-1025.
12. Von Kummer R. Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998; 51 (Suppl): S50-S52.
13. Inoue Y, Takemoto K, Miyamoto T, et al. Sequential compute tomography scans in acute cerebral infarct. *Radiology* 1980; 135: 655-662.
14. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, et al. Acute stroke; improved nonenhanced CT detection: benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology* 1999; 213: 150-155
15. Wintermark M, Reichert M, Thiran JP, et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002; 51: 417-432.
16. Na DG, Ryoo JW, Lee KH, et al. Multiphasic perfusion computed tomography in hyperacute ischemic stroke: comparison with diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. *J Comp Assit Tomography* 2003; 27: 194-206.
17. Manefefe C, Larrue V, Von Kummer R, et al. Association of hyperdense middle cerebral artery sign with clinical outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 1999; 30: 769-772.
18. Pessin M, Del Zoppo G, Estol C. Thrombolytic agents in the treatment of stroke *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 271-289.
19. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, Killian JM, Preziosi TJ, Rosario JA. Diagnosis of acute cerebral infarction : comparison of CT and MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 611-620.
20. Mohr JP, Biller J, Hilal SK, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 1995; 26: 807-812.
21. Yuh WTC, Crain MR, Loes DJ, Greene G, Ryals T, Sato Y. MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 621-629.



22. Flacke S, Urbach H, Keller E, et al. Middle cerebral artery (CMA) susceptibility sign at susceptibility-based perfusion MR imaging: clinical importance and comparison with hyperdense MCA sign at CT. *Radiology* 2000; 215: 476-482.
23. Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabín J, et al. Middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging in hyperacute ischemic stroke. *Radiology* 2004; 232: 466-473.
24. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292: 1823-1830.
25. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004; 35: 502-506.
26. Elster AD, Moody DM. Early cerebral infarction: gadopentetate dimeglumine enhancement. *Radiology* 1990; 177: 627-632.
27. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37: 231-241.
28. Mosely ME, Cohen H, Kucharczyk J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *Am J Neuroradiol* 1990; 11: 423-429.
29. Seega J, Elger B. Diffusion and T2-weighted imaging: evaluation of oedema reduction in focal cerebral ischemia by the calcium and serotonin antagonist leveropami. *Magn Reson Imag* 1993; 11: 401-409.
30. González RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210: 155-162.
31. Singer MB, Chong J, Lu D, Schoneville WJ, Turhim S, Atlas SW. Diffusion-weighted MRI in acute subcortical infarction. *Stroke* 1998; 29: 133-136.
32. Ay H, Buonanno FS, Rordorf G, et al. Normal diffusion-weighted MRI during stroke-like deficits. *Neurology* 1999; 52: 1784-1792.
33. Schlaug G, Siewert B, Benfield A, Edelman RR, Warach S. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurology* 1997; 49: 113-1139.
34. Kumon Y, Zenke K, Kusunoki K, et al. Diagnostic use of isotropic diffusion-weighted MRI in patients with ischaemic stroke: detection of the lesion responsible for the clinical deficit. *Neuroradiology* 1999; 41: 777-784.

35. Lee LJ, Kidwell ChS, Alger J, et al. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 2000; 31: 1081-1089.
36. Fitzek C, Tintera J, Müller-Forell W, et al. Differentiation of recent and old cerebral infarcts by diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 1998; 40: 778-782.
37. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174-1180.
38. Lecouvert FE, Duprez TPJ, Raymackers JM, Peeters A, Cosmard G. Resolution of early diffusion-weighted and FLAIR MRI abnormalities in a patient with TIA. *Neurology* 1999; 52: 1085-1087.
39. Noguchi K, Watanabe N, Nagayoshi T, et al. Role of diffusion-weighted echoplanar MRI in distinguishing between brain abscess and tumor: a preliminary report. *Neuroradiology* 1999; 41: 171-174.
40. Deamaerel P, Heiner L, Robberecht W, Scirot R, Wilms G. Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeld-Jakob disease. *Neurology* 1999; 52: 205-208.
41. Hasegawa Y, Formato JE, Latour LL, et al. Severe transient hypoglycemia causes reversible change in the apparent diffusion coefficient of water. *Stroke* 1996; 27: 1648-1656.
42. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, et al. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34: 1084-1104.
43. Röther J, Gückel F, Neff W, Schwartz A, Hennerici M. Assessment of regional cerebral blood volume in acute human stroke by use of single-slice dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Stroke* 1996; 27: 1648-1656.
44. Beauchamp NJ, Barker PB, Wang PY, Van Zijl PCM. Imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology* 1999; 212: 307-324.
45. Soher BJ, Gillard JH, Bryan Rn, Oppenheimer SM, Barker PB. MR perfusion imaging in acute middle cerebral artery stroke: comparison of blood volume and bolus arrival time. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998; 7: 17-23.
46. Singer OC, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, Neumann-Haefelin T. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology* 2004; 62: 1848-1849.
47. Broderick JP, Adams HP, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A statement for the Healthcare Professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 905-915.



48. Zouaoui A, Sahel M, Marro B, et al. Three-dimensional computed tomographic angiography in detection of a cerebral aneurysms in acute subarachnoid hemmorrhage. *Neurosugery* 1997; 41: 125-130.
49. Sameshima F, Futami S, Morita Y, et al. Clinical usefulness of and problems with three-dimensional CT angiography for the evaluation of atherosclerotic stenosis of the carotid artery: comparison with conventional angiography, MRA, and ultrasound sonography. *Surg Neurol* 1999; 51: 300-309.
50. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM. CR angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke* 2000; 31: 2168-2174.
51. U-King-Im JM, Trivedi RA, Graves MJ, et al. Contrast-enhanced MR angiography for carotid disease. Diagnostic and potential clinical impact. *Neurology* 2004; 62: 1282-1290.
52. Gil Peralta A, Sánchez Huelva AM. Angiografía. En: Castillo J, Álvarez Sabin J, Martí-Vilalta JL, Martínez-Vila E, Matías-Guiu J, editores. *Manual de enfermedades vasculares cerebrales*. 2ª. ed. Barcelona: Prous Science, 1999; pp. 283-291.
53. JM de Bray, B. Glatt. For the International Consensus Conference, Paris, December, 2-3, 1994. Quantification of atheromatosis in the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 414-426.
54. JM de Bray, JM Baud, M Dazat on behalf of the Consensus Conference, Paris, December, 13-14, 1996.
55. Consensus concerning the morphology and the risk of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 289-296.
56. Bots, ML, Evans, GW, Riley WA, Grobbee, DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies. Design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke* 2003; 34: 2985-2994.
57. Grant EC, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: Gray scale and doppler US diagnosis -Society of Radiologists in ultrasound consensus conference. *Radiology* 2003; 229: 340-346.
58. Gerriets T, Goertler M, Stolz E, et al. Feasibility and validity of transcranial duplex sonography in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 17-20.
59. Baumgartner RW. Transcranial color duplex sonography in cerebrovascular disease: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 4-13.

60. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al on behalf of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1468-1481.
61. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002; 33: 2211-2216.
62. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001; 32: 89-93.
63. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170-2178.
64. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of greater than/equal to 50% and less than 50% intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke* 1999; 30: 87-92.
65. Schwarze JJ, Babikian VL, DeWitt LD, et al. Longitudinal monitoring of intracranial arterial stenoses with transcranial Doppler ultrasonography. *J Neuroimag* 1994; 4: 182-187.
66. Arenillas JF, Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Gonzalez-Sanchez MA, Alvarez-Sabin J. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke* 2001; 32: 2898-2904.
67. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, et al. for the European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European stroke initiative recommendations for stroke management - Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-337.
68. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 1990; 82: 2323-2345.
69. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. From the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks of the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 1320-1335.



70. Evangelista A, Alonso AM, Martín R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en ecocardiografía. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 663-683.
71. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gómez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 66-72.
72. Bell Ch, Kapral M with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Use of ambulatory electrocardiography for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with stroke. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 25-31.