

## Papel de las placas complejas de ateroma aórtico en la recurrencia del infarto cerebral de etiología incierta

Ramón Pujadas<sup>a</sup>, Adriá Arboix<sup>b</sup>, Núria Anguera<sup>a</sup>, Montserrat Oliveres<sup>b</sup>, Joan Massons<sup>b</sup> y Emilio Comes<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital del Sagrat Cor. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Neurología. Hospital del Sagrat Cor. Barcelona. España.

**Introducción y objetivos.** En un subgrupo de pacientes con infarto cerebral, las exploraciones diagnósticas no invasivas no permiten establecer un diagnóstico etiológico. Hemos estudiado su evolución y el valor del ecocardiograma transesofágico en el diagnóstico del ateroma complejo aórtico en pacientes con infarto cerebral de etiología incierta que presentan recurrencia.

**Pacientes y método.** Al evaluar a 1.840 pacientes consecutivos con un primer infarto cerebral mediante un protocolo restrictivo para la ecocardiografía transesofágica, en 248 no pudo establecerse un diagnóstico etiológico. Durante 1 año de seguimiento con fármacos antiplaquetarios, se practicó un ecocardiograma transesofágico en caso de nuevo episodio isquémico cerebral. Se comparó la prevalencia de placas complejas aórticas en estos pacientes con recurrencia respecto a la de los infartos cerebrales de etiología incierta del French Study of Aortic Plaques in Stroke que no presentaron un segundo infarto cerebral.

**Resultados.** Presentaron un segundo infarto cerebral 17 de los 248 pacientes con etiología incierta (6,9%). El ecocardiograma transesofágico estableció la etiología en 15 de ellos (88,2%), que fue atribuida a placas complejas de ateroma aórtico en 14 casos (82,4%). En cambio, entre los pacientes del French Study con infarto cerebral de etiología incierta que no presentaron reinfarcto cerebral durante el primer año de seguimiento, la prevalencia de placas complejas aórticas fue del 21,1% ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusiones.** Durante el primer año de seguimiento con antiagregantes, la mayoría de los pacientes con infarto cerebral de etiología incierta no presenta recurrencia. En el subgrupo con recurrencia isquémica cerebral, el ecocardiograma transesofágico permite establecer el diagnóstico definitivo en el 88,2% de los casos; la principal etiología implicada es la ateromatosis avanzada de la aorta torácica.

**Palabras clave:** *Infarto cerebral. Placa de ateroma. Aorta.*

Correspondencia: Dr. R. Pujadas Capmany.  
Servicio de Cardiología. Hospital Sagrat Cor.  
Viladomat, 288. 08029 Barcelona. España.  
Correo electrónico: rpujadas@ya.com.

Recibido el 20 de abril de 2004.

Aceptado para su publicación el 14 de octubre de 2004.

### Role of Complex Aortic Atheroma Plaques in the Recurrence of Unexplained Cerebral Infarction

**Introduction and objectives.** In a subgroup of patients with cerebral infarction, noninvasive diagnostic explorations fail to disclose the etiology. We studied the clinical course and the usefulness of transesophageal echocardiography to diagnose complex aortic atheroma plaques in patients with cerebral infarction of uncertain cause with recurrence of ischemia.

**Patients and method.** In a study population of 1840 consecutive patients with a first cerebral infarction evaluated with a screening protocol for transesophageal echocardiography, the etiology remained uncertain in 248 cases. These patients were followed during 1 year of treatment with antiplatelet agents, and transesophageal echocardiography was done if cerebral ischemia recurred. We compared the prevalence of complex aortic atheroma plaques in patients with recurrence and in patients with cerebral infarction of unknown etiology in the French Study of Aortic Plaques in Stroke, in whom there was no recurrence of cerebral infarction.

**Results.** Recurrent cerebral infarction was documented in 17 of our 248 patients with infarction of unknown etiology (6.9%). Transesophageal echocardiography established the etiology in 15 of these patients (88.2%) with complex aortic atheroma plaques being identified in 14 cases (82.4%). In contrast, in patients with cerebral infarction of unknown etiology in the French study without recurrent cerebral infarction during the first year of follow-up, the prevalence of complex plaques was 21.1% ( $P < .0001$ ).

**Conclusions.** During the first year of treatment with antiplatelet agents, most patients with cerebral infarction of unknown etiology had no recurrences. In the small subgroup with short-term recurrence, transesophageal echocardiography yielded the etiologic diagnosis in 88.2% of cases: the pathology most frequently involved was complex atherosclerotic disease of the aortic arch.

**Key words:** *Cerebral infarction. Atherosclerotic plaque. Aorta.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

ECG: electrocardiograma.  
ETT: ecocardiograma transtorácico.  
ETE: ecocardiografía transesofágica.

## INTRODUCCIÓN

Con la prolongación de la esperanza de vida en las poblaciones occidentales, la incidencia de enfermedades isquémicas cerebrales ha aumentado en valores relativos hasta convertirse en la causa directa de muerte del 10% de la población general. Adicionalmente, se produce otro 10% de fallecimientos vinculados a las secuelas y complicaciones posteriores al infarto cerebral.

En estudios previos se ha establecido que el mecanismo cardioembólico causa más del 20% de los episodios isquémicos cerebrales, que la fibrilación auricular está implicada en dos tercios de estos pacientes, y que es fundamental establecer este diagnóstico, dada la importancia de la anticoagulación y la creciente tendencia a su instauración precoz<sup>1-8</sup>. Durante la última década también se ha demostrado un alto riesgo de infarto cerebral mediante un mecanismo embólico arteria-arteria cuando en la aorta ascendente o el cayado se observan placas de ateroma morfológicamente complejas<sup>9-20</sup>, situación en la que la anticoagulación también constituye una importante opción para el control del riesgo de nuevos eventos embólicos<sup>21,22</sup>.

La mayoría de los episodios asociados a un mecanismo cardioembólico se diagnostica según la historia clínica, la exploración física, el electrocardiograma (ECG), el ecocardiograma transtorácico (ETT) y la monitorización del ECG de Holter en caso de sospecha de arritmias paroxísticas. En la práctica clínica, la mayoría de los protocolos de evaluación de la isquemia cerebral incluye estos estudios cardiológicos, además de la investigación de enfermedades sistémicas, coagulopatías, exploraciones específicas del sistema arterial craneal (ecografía más eco-Doppler de troncos supraaórticos, complementada opcionalmente con angiografía o angiorresonancia magnética), y en algunos casos, eco-Doppler transcraneal con maniobra de Valsalva para descartar la presencia de foramen oval permeable con *shunt* derecha-izquierda. Los equipos de ecocardiografía de última generación (y especialmente la tecnología de imagen armónica) permiten diagnosticar algunos casos de ateroma complejo de cayado aórtico desde el hueco supraesternal durante la ETT<sup>23</sup>, aunque en bastantes pacientes (en especial los de edad avanzada) la visualización obtenida desde esta ventana es inadecuada. En la práctica clínica, pese que se utilizan todas estas exploraciones, en la mayoría de las se-

ries no fue posible establecer un diagnóstico etiopatogénico definitivo en el 10-30% de los infartos cerebrales<sup>7,8,24</sup>.

La ecocardiografía transesofágica (ETE) permite superar muchas de las limitaciones de la ETT en la evaluación del paciente con isquemia cerebral. Además de mejorar sustancialmente la calidad de la imagen, permite visualizar mejor la aurícula izquierda y su orejuela, las prótesis cardíacas, la presencia de vegetaciones endocárdicas, los trombos o las masas intracardíacas, las características del septo interauricular (posible presencia de foramen oval permeable asociado o no a aneurisma del septo auricular) y, adicionalmente, aporta una valiosa información sobre la presencia de placas de ateroma complejas en el cayado o la aorta ascendente. Sin embargo, se trata de una exploración semiinvasiva, de cierto riesgo, costosa, con limitada disponibilidad en determinados entornos asistenciales, cuyo rendimiento e indicaciones no están bien definidos en el contexto de la isquemia cerebral. Así, el enorme volumen de este tipo de pacientes (en especial entre la población geriátrica) y la limitación de los recursos sanitarios disponibles imposibilitan un libre y ágil acceso de estos pacientes a la ETE, que forzosa-mente debe restringirse a subgrupos específicos.

Hemos estudiado la evolución clínica de pacientes con infarto cerebral de etiología incierta tras ser evaluados mediante un protocolo de exploraciones diagnósticas restrictivo para la realización de la ETE, y hemos investigado cuáles fueron las enfermedades implicadas en los casos de recurrencia isquémica cerebral durante 1 año de seguimiento en tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Se prestó especial atención al posible papel de las placas de ateroma morfológicamente complejas localizadas en la aorta ascendente o el cayado como posible causa de la recurrencia isquémica en estos pacientes con infarto cerebral de etiología incierta.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Población general estudiada y protocolo de exploraciones

Entre enero de 1987 y diciembre de 2001 ingresaron en el Servicio de Neurología del Hospital Sagrat Cor (Barcelona, España) 1.840 pacientes consecutivos con un primer episodio de infarto isquémico cerebral y duración del déficit neurológico superior a 24 h, en quienes fue posible efectuar un protocolo prospectivo de exploraciones diagnósticas y registrarlos en una amplia base de datos ya descrita previamente<sup>4,24,25</sup>. Se trata de un archivo de ictus hospitalario que incluye 167 variables, entre las que destacan aspectos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, hallazgos clínicos, topografía, estudios diagnósticos y evolución. Para la inclusión en el estudio se exigió que los pa-

cientes ingresaran en el hospital durante las primeras 48 h de evolución de un primer episodio de ictus, si bien se aceptó la presencia de episodios transitorios durante las 4 semanas previas.

El día del ingreso se registró la información demográfica de todos los pacientes, así como los principales datos de la historia clínica, el examen neurológico, la analítica general (hemograma, bioquímica, electrolitos y orina), el ECG de 12 derivaciones y la radiología torácica. Se efectuó una exploración neurológica diaria hasta el día del alta o el fallecimiento del paciente. En cuanto a las exploraciones diagnósticas, el protocolo del estudio contemplaba efectuar a todos los pacientes como mínimo una tomografía computarizada (TC) craneal, complementada con una resonancia magnética (RM) cuando fuese necesario. En todos los pacientes se practicó una ecografía-Doppler de troncos supraaórticos, opcionalmente asociada a angiografía o angiografía por resonancia magnética. Además del ECG de ingreso, el estudio cardiológico incluía la realización de 1 o varios registros ECG de Holter durante 24 h cuando la historia clínica sugería antecedentes de arritmias, así como en todos los casos 1 ETT. El estudio cardiológico se complementó mediante ETE (con inyección de ecocontraste salino y maniobra de Valsalva para valorar la permeabilidad del foramen oval) en caso de que hubiera dudas diagnósticas tras efectuarse el ETT, prótesis valvulares, endocarditis, y siempre que no se hubiera establecido un diagnóstico etiológico del infarto cerebral tras efectuarse las exploraciones habituales en los siguientes casos: *a)* el paciente tenía más de 60 años de edad; *b)* se había documentado por ETT una enfermedad del septo interauricular, o *c)* había sospecha clínica de embolia paradójica (trombosis venosa periférica o embolia pulmonar durante el mes previo o posterior a la isquemia cerebral).

### Clasificación del infarto cerebral

El infarto isquémico cerebral fue clasificado de acuerdo con los criterios del Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología<sup>26</sup> e incluyó 3 grupos de entidades clinicopatológicas y 2 síndromes clínicos neurológicos. Las entidades clinicopatológicas fueron: *a)* el infarto cerebral aterotrombótico; *b)* el infarto cerebral de mecanismo cardioembólico, y *c)* el infarto cerebral de causa infrecuente, incluidas las enfermedades venosas cerebrales, las enfermedades hematológicas, las coagulopatías, las vasculitis, las infecciones, la migraña acompañada, las afecciones aórticas, los traumatismos y la encefalopatía hipertensiva. Los pacientes que no cumplían criterios de entidad clinicopatológica fueron clasificados en otros 2 grupos según el síndrome clínico neurológico que presentarían: *a)* infarto cerebral lacunar, y *b)* infarto cerebral de etiología incierta, en

caso de no que no se cumplieran los criterios de inclusión de ninguno de los 4 grupos previos.

### Criterios diagnósticos en los subgrupos de infarto cerebral

El infarto cerebral fue clasificado como aterotrombótico en caso de que se documentaran una placa ulcerada, material trombótico o bien una estenosis  $\geq 50\%$  en la arteria craneal vinculada a la topografía anatómica de la lesión<sup>26</sup>.

Para establecer el diagnóstico de infarto cerebral de mecanismo cardioembólico se utilizaron los criterios recomendados por el Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología<sup>26</sup>, que son similares a los de la clasificación del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)<sup>27</sup>. Según éstos, se exigió que los pacientes cumplieran íntegramente los 6 criterios siguientes: *a)* instauración aparentemente súbita del síndrome neurológico, con la máxima expresión clínica desde la fase inicial; *b)* ausencia de síndrome clínico lacunar; *c)* duración del déficit  $> 24$  h; *d)* por TC y/o RM, documentación de afección cortical, con infarto de mediano (diámetro máximo 15-30 mm) o gran tamaño ( $> 30$  mm); *e)* ausencia de ulceración, trombosis o estenosis  $\geq 50\%$  en los troncos supraaórticos ipsolaterales, y *f)* identificación de una cardiopatía tradicionalmente asociada a riesgo embólico. Entre éstas, se incluyeron las cardiopatías aceptadas en las principales series de cardioembolia previamente publicadas<sup>3,5,6</sup> y las incluidas en los grandes tratados generales de cardiología<sup>28</sup>. Según ello, el protocolo contemplaba como posible sustrato cardioembólico la presencia de arritmias de riesgo (aleteo o fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente), valvulopatía reumática, prótesis cardíacas, valvulopatías izquierdas degenerativas no reumáticas con calcificación de velos (ecos densos brillantes  $\geq 1$  mm con limitación de la movilidad valvular)<sup>29</sup> que generaran regurgitación de grados III/IV o IV/IV o estenosis como mínimo leve (gradiente máximo transvalvular aórtico  $> 20$  mmHg; área mitral  $< 2,5$  cm<sup>2</sup>), cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio, aneurisma ventricular izquierdo, fracción de eyección ventricular izquierda  $< 40\%$  en ausencia de infarto agudo o aneurisma, y acinesia o discinesia que afectara como mínimo a 2 segmentos contiguos en ausencia de los 3 subgrupos de cardiopatía isquémica precedentes), miocardiopatía dilatada, hipertrófica, restrictiva, infiltrativa u obliterativa; importante calcificación del anillo mitral (grosor de la calcificación  $\geq 5$  mm medida por ecocardiografía bidimensional desde el plano apical de 4 cavidades)<sup>30,31</sup>; prolapso mitral (desplazamiento sistólico auricular de una o ambas valvas en el corte paraesternal longitudinal)<sup>32-36</sup>; tumores cardíacos; endocarditis; comunicación interventricular; comunicación interauricular;

aneurisma del septo interauricular definido según los criterios de Hanley et al<sup>37</sup> (diámetro de la base aneurismática  $\geq 15$  mm, asociado a protrusión respecto al plano del septo auricular  $\geq 15$  mm, o bien a excursión física del septo auricular durante el ciclo respiratorio  $\geq 15$  mm), y foramen oval permeable, asociado o no a aneurisma del septo auricular.

El infarto cerebral de causa infrecuente fue diagnosticado según la documentación de enfermedades venosas cerebrales, enfermedades hematológicas, coagulopatías, vasculitis sistémica, infecciones de sistema nervioso central, migraña acompañada, afección aórtica, traumatismos y encefalopatía hipertensiva.

El diagnóstico de infarto cerebral lacunar se basó en los hallazgos de las técnicas de neuroimagen, asociados a la presencia de un síndrome clínico característico (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo y motor, hemiparesia atáxica o disartria-mano torpe).

### Pacientes en cada subgrupo de infarto cerebral

Entre los 1.840 pacientes con un primer infarto cerebral, cumplían criterios de infarto aterotrombótico 553 (30,1%), de infarto lacunar 484 (26,3%), de infarto cerebral por mecanismo cardioembólico 468 (25,4%) y de infarto cerebral de causa infrecuente 87 (4,7%).

### Pacientes con infarto cerebral de causa incierta

Entre los 1.840 pacientes con un primer infarto cerebral, el protocolo de exploraciones utilizado no permitió establecer ningún diagnóstico etiológico en 248 casos de infarto cerebral no lacunar (13,5%). Este subgrupo de pacientes constituye la población objeto del presente estudio y ha recibido tratamiento con antiagregantes plaquetarios durante 1 año de seguimiento. En caso de que se registrara un nuevo episodio isquémico cerebral, se repitieron todas las exploraciones diagnósticas del protocolo inicial y, adicionalmente, se practicó una ETE con inyección de contraste salino y maniobra de Valsalva.

### Clasificación de las placas de ateroma en la aorta torácica

En la ETE, las placas de ateroma documentadas en la aorta torácica fueron clasificadas según los criterios modificados del French Study of Aortic Plaques in Stroke Group (grado I: placas  $< 4$  mm de grosor; grado II: placas  $\geq 4$  mm; grado III: placas de cualquier grosor con un componente sobreañadido inequívocamente móvil endoluminal [*aortic debris*])<sup>15,21</sup>. Se consideraron como placas de ateroma complejas (a las que

atribuir con alta probabilidad los episodios de isquemia cerebral recurrente de causa incierta, según las evidencias de alto riesgo demostradas en estudios previos)<sup>9-21</sup> a las de grados II y III, siempre y cuando estuviesen localizadas en la aorta ascendente y/o el cayado (proximales al *ostium* de la arteria subclavia izquierda).

### Grupo control

Para evaluar la importancia de la presencia de placas complejas de ateroma aórtico en la ETE, se comparó la prevalencia de este hallazgo en nuestros pacientes con infarto cerebral de causa incierta que presentaron un segundo infarto cerebral, respecto a la prevalencia de placas complejas en un grupo control constituido por los pacientes con infarto cerebral de etiología incierta que durante el primer año de seguimiento no presentaron un segundo infarto cerebral en el French Study of Aortic Plaques in Stroke<sup>15</sup>. En este estudio se incluyó a 331 pacientes consecutivos con infarto cerebral y de 60 o más años de edad. En todos los casos se practicó una ETE durante las 2 semanas siguientes al ictus y se prestó especial atención a la presencia de placas en la aorta torácica, con un seguimiento de 2-4 años (seguimiento medio de 2,4 años, que corresponde a 788 pacientes/año).

### Análisis estadístico

Para las comparaciones entre variables continuas se utilizó la prueba de la t de Student. Para las comparaciones entre proporciones se utilizó la prueba de la  $\chi^2$ , o bien el test exacto de Fisher en función del tamaño de la muestra. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Características demográficas del infarto cerebral de causa incierta

La edad media  $\pm$  desviación estándar (DE) de los 248 pacientes con infarto cerebral de causa incierta fue de  $71,4 \pm 13$  años, con un predominio de varones (60,1%). El factor de riesgo cardiovascular más frecuente fue la hipertensión (34,0%), seguido de la hipercolesterolemia (17,7%), el tabaquismo (13,3%), la diabetes mellitus (6,9%), la cardiopatía isquémica (2,8%) y la arteriopatía periférica (1,4%).

### Evolución clínica

Durante 1 año de tratamiento con antiagregantes plaquetarios, 20 de los 248 pacientes (8,1%) con infarto cerebral de etiología incierta presentaron un nuevo episodio isquémico cerebral (en 17 casos un segundo infarto cerebral y en 3 isquemia cerebral transitoria).

Todos los casos de recurrencia isquémica ocurrieron durante los primeros 4 meses de seguimiento, y en ninguno de estos pacientes se había practicado previamente una ETE en la primera evaluación diagnóstica. Entre los 17 pacientes que presentaron un segundo infarto cerebral, este nuevo episodio generó 1 fallecimiento, así como algún grado de incapacidad residual en 4 casos.

Al comparar a los pacientes con infarto cerebral de causa incierta que presentaron ( $n = 20$ ) o no ( $n = 228$ ) nuevos episodios isquémicos cerebrales no se observaron diferencias significativas respecto a la edad, la proporción de sexos o la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

### Ecocardiografía transesofágica

En todos los pacientes que presentaron un segundo episodio isquémico cerebral se practicó una ETE con administración de contraste salino y maniobra de Valsalva. Esta exploración permitió establecer la probable causa de los eventos isquémicos en 16 de los 20 casos (80,0%) de isquemia cerebral recurrente, y entre ellos, en 15 de los 17 pacientes (88,2%) con un segundo infarto cerebral.

El hallazgo más relevante fue la documentación de placas de ateroma complejas en la aorta ascendente y/o el cayado, que se hallaron en 15 de los 20 casos (75,0%) de isquemia cerebral recurrente, y entre ellos, en 14 de los 17 pacientes (82,4%) con un segundo infarto cerebral. En 10 de los 15 pacientes (66,6%) con placas de ateroma complejas se halló un grosor de placa  $\geq 4$  mm asociado a material aterotrombótico sobreañadido que presentaba inequívoca movilidad endoluminal (en los 5 restantes sólo se hallaron placas con grosor  $\geq 4$  mm). Finalmente, en un paciente con infarto cerebral recurrente, importante hipertrofia concéntrica ventricular izquierda, leve depresión de la fracción de eyección y ritmo sinusal, la ETE documentó ecocontraste espontáneo en la aurícula izquierda dilatada con trombosis en la orejuela.

### Comparabilidad con el grupo control

Las poblaciones de pacientes consecutivos con infarto cerebral incluidos en nuestro estudio ( $n = 1.840$ ) y en el French Study of Aortic Plaques in Stroke ( $n = 331$ )<sup>15</sup> no difirieron significativamente respecto de la edad media (75,4 frente a 75,7 años), la distribución de sexos, con predominio de mujeres (55,6 frente a 52,9%), ni la prevalencia media de los principales 7 factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo, fibrilación auricular, antecedentes de infarto de miocardio y presencia de arteriopatía periférica; el 25,5 frente al 28,8%). En ambos estudios se utilizó la misma clasificación de complejidad de la placa aórtica. Análogamente a nues-

tra serie (donde no se realizó una ETE sistemática), en el French Study se clasificó como «infarto cerebral de etiología incierta» a los pacientes sin diagnóstico etiológico, con independencia de que presentasen placas aórticas, y también se administraron antiagregantes plaquetarios durante el seguimiento a los pacientes con etiología incierta. Adicionalmente, los 2 subgrupos de pacientes con infarto cerebral de causa incierta presentaron una incidencia similar de recurrencia de infarto cerebral durante el seguimiento con antiagregantes (en el French Study no se contabilizaron los episodios de isquemia transitoria): en nuestro estudio se registraron 17 casos de segundo infarto cerebral (6,85 eventos por 100 pacientes-año de seguimiento), frente a 13 en el French Study (5,71 eventos por 100 pacientes-año de seguimiento). Por consiguiente, ambas poblaciones de pacientes consecutivos con infarto cerebral fueron aceptablemente equiparables, como lo fue la incidencia de reinfarto cerebral durante el seguimiento con antiplaquetarios en ambos subgrupos de etiología incierta derivados de cada una de estas poblaciones generales.

### Papel de las placas de ateroma complejas

En nuestros pacientes con infarto cerebral de etiología incierta que presentaron un segundo infarto cerebral, la prevalencia de placas de ateroma complejas aórticas (14 de 17 pacientes; 82,4%) difirió significativamente respecto de la de los pacientes del French Study con infarto cerebral de etiología incierta que no presentaron recurrencia durante el primer año de seguimiento (20 de 95 pacientes; 21,1%) ( $p < 0,0001$ ). La prevalencia de placas complejas también difirió significativamente al comparar a nuestros pacientes con etiología incierta y reinfarto con los del French Study con infarto cerebral de etiología incierta que no presentaron recurrencia durante la totalidad del seguimiento (82,4 frente a 18,0%;  $p < 0,0001$ ).

### DISCUSIÓN

Dada la creciente incidencia de los episodios isquémicos cerebrales en las sociedades occidentales, y debido a que en el 10-30% de los pacientes resulta imposible establecer un diagnóstico etiopatogénico mediante las exploraciones cardiovasculares no invasivas habituales<sup>7,8,24</sup>, el problema de la isquemia cerebral de causa incierta constituye un gran reto asistencial. Aunque no haya estudios aleatorizados sobre el tratamiento más adecuado en esta situación, en la práctica clínica suelen prescribirse fármacos antiplaquetarios.

Aunque la ETE haya ampliado la potencialidad diagnóstica en la evaluación del ictus isquémico, su relativa complejidad, discreto riesgo y limitada disponibilidad determinan que no estén bien establecidas sus indicaciones en la isquemia cerebral<sup>22</sup>, y su uso se res-

tringe en la amplia población geriátrica, donde se centraliza mayoritariamente esta enfermedad. Al aplicar nuestro protocolo de exploraciones diagnósticas sólo efectuamos una ETE en el 4,0% de los pacientes con infarto cerebral, sin que se pudiera establecer el diagnóstico etiológico en 248 pacientes (13,5%), que recibieron tratamiento empírico con antiagregantes plaquetarios.

Durante las últimas décadas han surgido crecientes evidencias sobre la importancia de la enfermedad aterosclerótica del arco aórtico como fuente de embolia cerebral<sup>9-20</sup>. Varios estudios han documentado una potente asociación entre las placas protruyentes del arco aórtico detectadas mediante ETE y riesgo de ictus isquémico<sup>9-13</sup>. La asociación con el infarto isquémico cerebral resulta especialmente potente cuando las placas protruyentes del arco aórtico presentan un grosor  $\geq 4$  mm<sup>13,15</sup>, hallazgo que aumenta unas 4 veces el riesgo de presentar un nuevo infarto cerebral<sup>11-15</sup>. El máximo incremento del riesgo corresponde a los pacientes con placas morfológicamente más complejas, dado que la presencia de un componente aterotrombótico móvil sobreañadido (*aortic debris*) puede aumentar el riesgo de ictus hasta 17 veces<sup>14</sup> e incluso incrementar el riesgo de muerte<sup>21</sup>. Por todo ello, resulta importante establecer el diagnóstico de esta entidad, tanto por el pronóstico que conlleva como por el hecho de que la anticoagulación constituye una alternativa para la reducción de los eventos embólicos en estos pacientes<sup>21,22</sup>.

En nuestro estudio clasificamos como placas complejas (a las que atribuir con alta probabilidad los episodios de isquemia cerebral recurrente de causa inexplicada) a las de grados II o III proximales a la subclavia izquierda (grosor  $\geq 4$  mm y cualquier grosor con material sobreañadido aterotrombótico con movilidad endoluminal)<sup>15,21</sup>, que se documentaron en 15 de los 20 pacientes con infarto cerebral de etiología incierta con recurrencia isquémica cerebral durante 1 año de seguimiento. Como grupo control utilizamos a los pacientes con infarto cerebral de causa incierta que no presentaron recurrencia, incluidos en el French Study of Aortic Plaques in Stroke<sup>15</sup>. Esta población de pacientes consecutivos con infarto cerebral resultó aceptablemente equiparable a la nuestra, como lo fue la incidencia de segundo infarto cerebral en ambos subgrupos de etiología incierta generados a partir de cada población general. La comparación de grupos precedentes de poblaciones distintas presenta ciertas limitaciones, y sus resultados deben manejarse con cautela. Pese a ello, en ausencia de otros hallazgos etiológicos que pudiesen explicar los eventos isquémicos registrados en estos pacientes, la diferente prevalencia de placas aórticas complejas en nuestros pacientes con recurrencia y los del French Study sin recurrencia sugiere que esta enfermedad desempeña un papel etiológico real, y que se asocia a un alto ries-

go de nuevos eventos pese a la prescripción de antiagregantes plaquetarios.

## CONCLUSIONES

En un considerable porcentaje de pacientes con infarto cerebral, la evaluación mediante las exploraciones no invasivas habituales no permite establecer un diagnóstico etiológico. Aunque a medio plazo la mayoría de estos pacientes no presente nuevos eventos isquémicos cerebrales en tratamiento antiagregante, un pequeño subgrupo (8,1%) presenta recurrencia isquémica cerebral precoz. Nuestro estudio sugiere un papel etiológico central para las placas complejas de aorta aórtica en pacientes con infarto cerebral de causa incierta que presentan recurrencia isquémica cerebral durante el primer año de tratamiento con antiagregantes plaquetarios, así como la utilidad de la ETE para establecer el diagnóstico en esta situación. Esta información podría tener un interés clínico relevante, dado que en estos pacientes es necesario investigar opciones antitrombóticas alternativas que permitan reducir la incidencia de nuevos eventos embólicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chamorro A, Vila N, Saiz A, Alday M, Tolosa E. Early anticoagulation after large cerebral embolic infarction: a safety study. *Neurology*. 1995;45:861-5.
2. Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. Cerebral Embolism Study Group. *Stroke*. 1984;15:779-89.
3. Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1989;46:727-43.
4. Pujadas R, Arboix A, Casañas R, Anguera N. Specific cardiac disorders in 402 consecutive patients with ischaemic cardioembolic stroke. *Int J Cardiol*. 2004;95:129-34.
5. Kittner SJ, Sharkness CM, Sloan MA, Price TR, Dambrosia JM, Tuhim S, et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank. *Neurology*. 1992;42:299-302.
6. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland PA, Van Melle G, Kappenberger L. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction; clinical consequences and vascular concomitants: The Lausanne Stroke Registry. *Neurology*. 1991;41:855-9.
7. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988;19:547-54.
8. Rothrock JF, Lyden PD, Brody ML, Taft-Álvarez B, Kelly N, Mayer J, et al. An analysis of ischemic stroke in an urban southern California population: the University of California, San Diego, Stroke Data Bank. *Arch Intern Med*. 1993;153:619-24.
9. Tunick PA, Kronzon I. Protruding atherosclerotic plaque in the aortic arch of patients with systemic embolization: a new finding seen by transesophageal echocardiography. *Am Heart J*. 1990;120:658-60.
10. Tunick PA, Pérez JL, Kronzon I. Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic embolization. *Ann Intern Med*. 1991;115:423-7.
11. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freedberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protru-

- ding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1085-90.
12. Amarencu P, Cohen A, Baudrimont M, Bousser MG. Transesophageal echocardiographic detection of aortic arch disease in patients with cerebral infarction. *Stroke.* 1992;23:1005-9.
  13. Amarencu P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1994;331:1474-9.
  14. Di Tullio MR, Sacco RL, Savoia MT, Sciacca RR, Homma ES. Aortic atheroma morphology and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Am Heart J.* 2000;139:329-36.
  15. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. *N Engl J Med.* 1996;334:1216-21.
  16. Karalis DG, Chandrasekaran K, Victor MF, Ross JJ Jr, Mintz GS. Recognition and embolic potential of intraaortic atherosclerotic debris. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:73-8.
  17. Horowitz DR, Tuhim S, Budd J, Goldman ME. Aortic plaque in patients with brain ischemia: diagnosis by transesophageal echocardiography. *Neurology.* 1992;42:1602-4.
  18. Nihoyamopoulos P, Joshi J, Athanasopoulos G, Oakley CM. Detection of atherosclerotic lesions in the aorta by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol.* 1993;71:1208-12.
  19. Dávila-Román VG, Barzilai B, Wareing TH, Murphy SF, Schechtman KB, Kouchoukos NT. Atherosclerosis of the ascending aorta: prevalence and role as an independent predictor of cerebrovascular events in cardiac patients. *Stroke.* 1994;25:2010-6.
  20. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma: an independent risk factor of cerebral ischemia. *Stroke.* 1995;26:218-24.
  21. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1317-22.
  22. García Fernández MA, Bermejo J, Moreno M. Utilidad de las técnicas de imagen en la valoración etiológica y toma de decisiones en el paciente con ictus. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1119-32.
  23. Schwammenthal E, Schwammenthal Y, Tanne D, Tenenbaum A, Garniek A, Motro M, et al. Transcutaneous detection of aortic arch atheromas by suprasternal harmonic imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1127-32.
  24. Arboix A, Massons J, Oliveres M, García L, Titus F. Análisis de 1.000 pacientes consecutivos con enfermedad cerebrovascular aguda: Registro de Patología Cerebrovascular de La Alianza. *Med Clin (Barc).* 1993;101:281-5.
  25. Arboix A, Massons J, Oliveres M, García L, Titus F. Mortalidad en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular: Registro de Patología Cerebrovascular de La Alianza. *Med Clin (Barc).* 1994;103:529-33.
  26. Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Manejo del paciente con enfermedad cerebrovascular aguda. Recomendaciones 1992. Barcelona: EDOS; 1992. p. 67-81.
  27. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke.* 1990;21:637-76.
  28. Caplan LR. Cerebrovascular disease and neurologic manifestations of heart disease. En: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart.* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 2397-420.
  29. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart.* 1997;78:472-4.
  30. Nair CK, Thomson W, Ryschon K, Kook C, He TT, Sketch MH. Long-term follow-up of patients with echocardiographically detected mitral annulus calcium and comparison with age- and sex-matched control subjects. *Am J Cardiol.* 1989;63:465-70.
  31. Mellino M, Salcedo EE, Lever HM, Vasudevan G, Kramer JR. Echocardiographic-quantified severity of mitral annulus calcification: prognostic correlation to related hemodynamic, valvular, rhythm and conduction abnormalities. *Am Heart J.* 1982;103:222-5.
  32. Perloff JK, Child JS. Mitral valve prolapse: evolution and refinement of diagnostics techniques. *Circulation.* 1989;80:710-1.
  33. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, Hagege AA, Harrigan P, Marshall JE, et al. Three-dimensional echocardiography reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation.* 1989;80:589-98.
  34. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, Harrigan P, Weyman AE. Reconsideration of the echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chambers view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:1010-9.
  35. Warth DC, King ME, Cohen JM, Tesoreiro VL, Marcus E, Weyman AE. Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:1173-7.
  36. Devereux RB, Kramer-Fox R, Shear MK, Kligfield P, Pini R, Savage DD. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic, and prognostic considerations. *Am Heart J.* 1987;59:1149-51.
  37. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, Edwards WD, Reeder GS, Haggler DJ, et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:1370-82.